

THERAPIE DES FORTGESCHRITTENEN KOLOREKTALEN KARZINOMS:

Ergebnisse der systemischen Folinsäure/5-Fluorouracil-

und der regionalen 5-Fluorouracil - Therapie

Johanna Lerner

Disbui. München

1988

Aus der III.Med.Klinik des Klinikums Großhadern der Universität
München

Vorstand Prof.Dr.med.W.Wilmanns

THERAPIE DES FORTGESCHRITTENEN KOLOREKTALEN KARZINOMS:
Ergebnisse der systemischen Folinsäure/5-Fluorouracil-
und der regionalen 5-Fluorouracil- Therapie

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Johanna Lerner

aus
Burghausen

Jahr
1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Schalhorn

.....

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Denecke

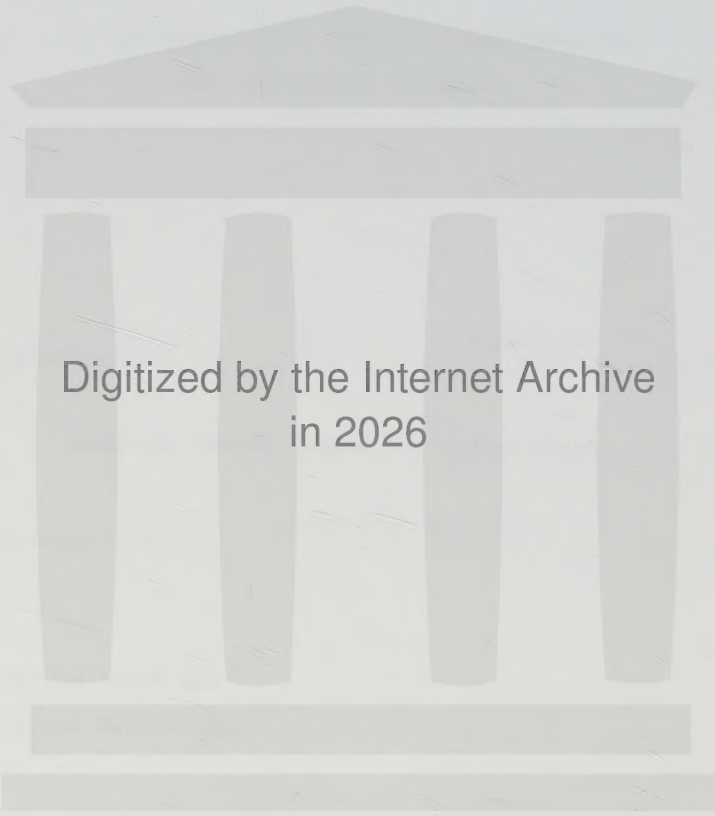
.....

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.06.88

Diese Arbeit ist meiner Mutter gewidmet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555421_0036

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	<u>Seite</u>
1 Einleitung	3
1.1 Vorbemerkung	3
1.2 Behandlungsmöglichkeiten nicht resezierbarer, metastasierter kolorektaler Karzinome	4
1.2.1 Konventionelle Chemotherapien	4
1.2.2 Therapie mit Folinsäure/5-FU	5
1.2.3 Intraarterielle Chemotherapie	6
2 Patienten und Therapie	8
2.1 Patienten	8
2.2 Therapieprotokolle	11
2.2.1 Regionale Chemotherapie	11
2.2.2 Systemische Therapie mit Leukovorin/5-FU	12
2.3 Ziele	12
3 Ergebnisse	15
3.1 Ansprechraten	15
3.1.1 Regionale Chemotherapie	18
3.1.2 Systemische Chemotherapie mit Leukovorin/5-FU	19

	Seite
3.1.3 Abhängigkeit von der Anzahl früherer Chemotherapien	21
3.1.4 Fallbeispiele mit CEA-Verlauf	22
3.1.4.1 Patientin mit regionaler Chemotherapie	25
3.1.4.2 Patientin mit Leukovorin/5-FU-Therapie	26
3.2 Überlebensraten	29
3.2.1 Überlebensraten ab Therapiebeginn	29
3.2.2 Überlebensraten ab Primäroperation	31
3.2.3 Überlebensraten ab Metastasierung	32
3.2.4 Überlebensraten ab der ersten Chemotherapie	33
3.3 Nebenwirkungen	35
3.3.1 Nebenwirkungen der intraarteriellen Therapie	35
3.3.1.1 Systemische Nebenwirkungen	35
3.3.1.2 Einfluß von Dosis und Infusionsgeschwindigkeit auf die systemischen Nebenwirkungen	38
3.3.1.3 Lokoregionale Nebenwirkungen	42
3.3.2 Nebenwirkungen bei Leukovorin/5-FU-Therapie	44
4 Diskussion	47
4.1 Regionale Chemotherapie	53
4.2 Systemische Therapie mit Leukovorin/5-FU	59
5 Zusammenfassung	62
6 Literaturverzeichnis	64

1 E I N L E I T U N G

1.1 VORBEMERKUNG

1982 verstarben in der BRD über 22.500 Menschen an den Folgen eines kolorektalen Karzinoms (10), welches damit an 2. Stelle in der Häufigkeit maligner Tumoren steht. In den letzten Jahren wurde zudem eine leichte Zunahme der Häufigkeit kolorektaler Karzinome beobachtet, speziell der Kolonkarzinome (10,60). Mitangeschuldigt wird hierfür u.a. schlackenarme Kost, dadurch bedingte verlangsamte Transitzeit mit möglicherweise vermehrter Bildung von Karzinogenen und deren verlängerte Einwirkzeit (60).

Hämatogen metastasiert das kolorektale Karzinom am häufigsten in die Leber, gefolgt von einem Befall des Peritoneums und der Lunge. Auch Skelettmetastasen werden in fortgeschrittenen Fällen beobachtet. Prinzipiell kann jedes Organ befallen werden.

Als Staging hat sich die Dukes'sche Klassifikation in der Modifikation von 1935 am praktikabelsten erwiesen. Die Zuordnung in eines der Dukesstadien ist von großer prognostischer Bedeutung: Im Stadium A beträgt die 5-Jahresüberlebensrate 95 - 98%, im Stadium B 76 - 81%, im Stadium C (C1:47%, C2:19%) 33 - 36,5%, während im Stadium D

(mit Fernmetastasierung) nur mehr 0-8% 5 Jahre überleben (16,19,29,66).

Es kommt also darauf an, möglichst frühzeitig zu diagnostizieren und zu operieren, denn bis jetzt ist die chirurgische Resektion sowohl des Primärtumors als auch der Metastasen die einzige Möglichkeit einer kurativen Therapie und sollte daher immer angestrebt werden.

1.2 BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN NICHT RESEZIERBARER, METASTASierter KOLOREKTALER KARZINOME

1.2.1 Konventionelle Chemotherapien

25% der Patienten zeigen bereits bei Diagnosestellung Lebermetastasen (32). Für Patienten mit resezierbaren Metastasen werden 5-Jahres-Überlebensraten bis zu 25% berichtet (56,63). Sind die Metastasen inoperabel, ergibt sich eine mittlere Überlebenszeit von 4 - 14 Monaten (7,11,13,19) für nicht weiter behandelte Patienten.

Versuche, durch Chemotherapie die Prognose inkurabler kolorektaler Karzinome zu verbessern, erbrachten bis heute wenig Erfolg. Als Standardtherapie gilt immer noch die Monotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU), wodurch

Ansprechraten von ca. 20% (8% - 85%) erreicht werden (60) Kombinationstherapien z.B. mit Nitrosoharnstoffen erbrachten keine Verbesserung der Ergebnisse, sondern nur eine erhöhte Toxizität.

Erst durch die Modulation der 5-FU-Wirkung zunächst mit Methotrexat (MTX) konnte die Effektivität der Therapie gesteigert werden (15,50), ein Überlebensvorteil für Patienten mit primärer MTX/ 5-FU Therapie konnte allerdings nicht nachgewiesen werden (30).

1.2.2 Therapie mit Folinsäure/5-FU

Ein weiterer theoretischer Ansatzpunkt zur Verbesserung der Effektivität der Chemotherapie kolorektaler Tumoren ist die Kombination von Formyl-Tetrahydrofolsäure (Folinsäure, Leukovorin) mit 5-FU (39). Die Folinsäure bzw. ihre Derivate verstärken und verlängern zeitlich die Bindung des 5-FU-Derivates F-dUMP (Fluor-desoxy-Uridin-Mono-Phosphat) an das Zielenzym Thymidilat-synthetase (TS) und führen dadurch zu einer verstärkten Schädigung der DNS-Synthese, da TS als Schlüsselenzym der Pyrimidinsynthese nicht mehr zur Verfügung steht (15,26,42). In bisher veröffentlichten Studien werden, hierbei Remissionsraten von bis über 50% beschrieben. Allerdings beziehen sich diese Zahlen auf

ein chemotherapeutisch unvorbehandeltes Patientengut. (20, 40,41,51).

1.2.3 Intraarterielle Chemotherapie

Die Lebermetastasen bestimmen das Schicksal bei einem großen Teil der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom (35). Deshalb bemühte man sich bereits vor über 20 Jahren (46,61) durch lokale Zytostatika-Applikation hohe regionale Wirkspiegel in der Leber zu erreichen. Durch Entwicklung neuerer Kathetersysteme und vor allem implantierbarer Port-Pumpensysteme nahm die regionale Chemotherapie in den letzten Jahren einen erheblichen Aufschwung (8,9). Die fluorierten Pyrimidine 5-Fluorouracil (5-FU) und Fluordesoxyuridin (FUDR) zeigten sich am effektivsten durch hohe Extraktionsraten der Leber, so daß bei akzeptablen systemischen Spiegeln regional hohe Wirkspiegel erreicht werden (25,53). Eine höhere Remissionsrate scheint hierbei gesichert. Nicht gesichert ist jedoch eine längere Überlebenszeit, ebenso wenig das effektivste Therapieprotokoll (z.B 1,5,8,22,46 54,64) und das praktikabelste Applikationssystem (perkutan, Pumpe, Port). Auch mehren sich Berichte (33) über vorzeitige Therapieabbrüche aufgrund lokaler, toxischer Nebenwirkungen oder wegen fortschreitender extrahepatischer Metastasierung.

Obwohl es bereits einige Erfahrungsberichte mit dieser Methode gibt, ist die intraarterielle Chemotherapie immer noch ein experimenteller Therapieansatz. Dies muß auch bei den folgenden Ausführungen berücksichtigt werden.



2 P A T I E N T E N U N D T H E R A P I E N

2.1 PATIENTEN

33 Patienten der III.Med.Klinik Großhadern mit bereits fortgeschrittenen, chirurgisch nicht mehr heilbaren, Tumorstadien wurden untersucht. Innerhalb des Beobachtungszeitraums (bis zum 15.04.87) starben 24 Patienten, über die somit vollständige Angaben gemacht werden können, 9 Patienten lebten noch. Sie gehen als zensiert in die Auswertung ein. Hauptlokalisation der Metastasierung war mit 91% (30/33) die Leber, wobei diese bei allen multipel und/oder diffus und damit inoperabel war. Bei 3/33 (9%) der Fälle blieb die Leber als Metastasierungsort ausgespart, dafür zwang ein inoperables Lokalrezidiv bzw. eine diffuse Lungenmetastasierung zum Handeln. 17 Patienten erhielten eine regionale Chemotherapie mit fluorierten Pyrimidinen (= Gruppe 1), 16 Patienten wurden systemisch mit Leukovorin/5-FU behandelt (= Gruppe 2). Die klinischen Daten zu Beginn der jeweiligen Therapie sind in Tabelle 1 aufgelistet. Am Ende des Beobachtungszeitraums (15.04.87) lebten von der Gruppe 1 noch 5 Patienten, von der Gruppe 2 noch 4.

Tabelle 1: Klinische Daten zu Beginn der Therapie für Gruppe 1 (regionale Chemotherapie) und Gruppe 2 (Leukovorin/5-FU).

	Gruppe 1	Gruppe 2
Anzahl n	17	16
Durchschnittsalter min. - max.	55 Jahre 41 - 77	57 Jahre 35 - 78
Geschlecht:männlich	11	7
weiblich	6	9
Primärtumor:Kolon-TU.	10 (59%)	12 (75%)
Rektum-TU.	6 (35%)	4 (25%)
Dünndarm- carcinoid	1 (6%)	0
Dukesstadium bei OP:		
Dukes A	0	1 (6%)
Dukes B	1 (6%)	3 (19%)
Dukes C	6 (38%)	9 (56%)
Dukes D	9 (56%)	3 (19%)
Vortherapien: keine	6 (35%)	--
eine	4 (24%)	3 (19%)
zwei	6 (35%)	6 (37%)
drei	1 (6%)	7 (44%)
Metastasen:nur Leber	13 (75%)	6 (37%)
*Leber u.a.	4 (25%)	7 (44%)
**nur extra- hepatisch	0	3 (19%)
Karnofskystatus zu Be- ginn: 80 - 100%	8 (47%)	9 (56%)
70 - 60%	9 (53%)	6 (38%)
50%	0	1 (6%)
Pettavelklassifikation***		
I	5 (29%)	6 (37%)
II	4 (24%)	6 (37%)
III	8 (47%)	4 (25%)
LDH: <240 U/l	6 (35%)	5 (31%)
≥240 U/l	11 (65%)	11 (69%)

* einschließlich Lunge, paraaortale Lymphknoten

** einschließlich Lunge, paraaortale Lymphknoten, Knochen, Nebenniere

*** siehe Tabelle 2

Tabelle 2: Die Lausanner Stadieneinteilung nach Pettavel (48) gibt einen grob orientierten Hinweis auf das Stadium des metastatischen Leberbefalls:

Stadium	Hepatomegalie	Erhöhung der alkal. Phosphatase
Stadium I	nein	nein
Stadium II	eines von beiden	
Stadium III	ja	ja

Am Anfang der jeweiligen Therapie wurde ein Staging der Abdominalorgane mit mindestens einem bildgebenden Verfahren (Oberbauchsonogramm, CT-Abdomen) und RÖ.-Thorax, Skelettszintigramm, Immunszintigramm usw. und einem Laborstatus, der mind. BB, Diff.-BB, LDH, γ -GT, GOT, GPT, AP, PCHE, Bili., Kreatinin, CEA umfaßte, durchgeführt. Das Blutbild wurde während der Therapie und im Intervall wöchentlich kontrolliert, ebenso wurde ein kompletter Laborstatus zu Beginn eines jeden Zyklus wiederholt. 8 Wochen nach Start wurde die Effektivität des Therapieprotokolls durch eine Wiederholung des bildgebenden Verfahrens geprüft und danach das Ansprechen definiert. Der CEA-Wert alleine genügte nicht für die Responsebewertung.

2.2 THERAPIEPROTOKOLLE

2.2.1 Regionale Chemotherapie

Obwohl mit Ausnahme eines Patienten bei allen zum Zeitpunkt der Primäroperation schon ein fortgeschrittenes Tumorstadium (Dukes C bzw. D) diagnostiziert wurde und damit genaugenommen keine Indikation zur alleinigen intraarteriellen Chemotherapie mehr bestand, entschloß man sich trotzdem zu dieser Therapieform. Das klinische Bild und der subjektive Leidensdruck dieser Patienten waren in diesen Fällen entscheidend.

Chirurgisch wurde bei 14 Patienten ein Implantofix-Katheter (Fa. Braun) in den Abgang der A. gastroduodenalis gelegt, so daß das Zytostatikum direkt in die A. hepatica propria strömt. Zur Vermeidung einer chemisch induzierten Cholezystitis oder Gastritis wurde die Gallenblase entfernt und die A. gastrica dextra unterbunden. Das distale Katheterende wurde mit einem subkutan implantierten Portsystem verbunden. Mit speziellen Kanülen (Huberman-Nadeln) wurde dieses punktiert und am Tag 1 8 mg/qm Mitomycin gefolgt von 550 mg/qm 5-FU über 60 Minuten an Tag 1 bis 5 gegeben. Wiederholung in 4-wöchigen Abständen. Je nach Verträglichkeit und Zustand des Patienten wurde die Dosis des 5-FU erhöht bzw. reduziert, oder weniger als 5

Tage 5-FU verabreicht. Bei Therapiewiederholung wurde über die Gabe des Mitomycins individuell je nach Befund entschieden.

Bei 3 Patienten wurde eine Infusaid-Pumpe implantiert, die in 14-tägigen Abständen mit 150 mg/qm FUDR, entsprechend einer Tagesmenge von 0,3 mg/kg, alternierend mit Heparin/NaCl gefüllt wurde.

Die 4 Patienten, die außer Lebermetastasen bereits Metastasen in den paraaortalen Lymphknoten zeigten, wurden zusätzlich zur intrarteriellen Therapie mit 5-FU noch systemisch mit 1000 mg 5-FU i.v. wöchentlich behandelt.

Diese scheinbar verschiedenen Therapien werden in einer Gruppe zusammengefaßt, da ihr gemeinsamer Ansatzpunkt in der intraarteriellen, regionalen Chemotherapie liegt und weil eine weitere Untergruppierung bei diesen geringen Fallzahlen keine Aussage mehr zulassen würde. Gemeinsam ist diesen 17 Patienten, daß sie regional mit einem fluorierten Pyrimidin behandelt wurden.

Im folgenden werden diese 17 Patienten in der Gruppe 1 zusammengefaßt.

2.2.2 Systemische Therapie mit Leukovorin/5-FU

Bei der systemischen Therapie (Gruppe 2) verwandten wir das Protokoll nach Scholnik (57):

Tag 1 - 3: Leukovorin 80 mg/qm i.v. über 20h gefolgt von
5-FU 400 mg/qm i.v. push (5-10 min)

ab Tag 11 wöchentlich:

Leukovorin 80 mg/qm i.v. über 1 h gefolgt von
5-FU 400 mg/qm i.v. push (5-10 min).

Auch hierbei wurden die Dosen der im Intervall beobachteten Toxizität, angepaßt.

2.3 ZIELE

Sowohl die regionale Chemotherapie mit 5-FU als auch die systemische Chemotherapie mit Leukovorin/5-FU gilt immer noch als experimenteller Therapieansatz in der Behandlung metastasierter kolorektaler Karzinome. Ein Versuch, diese beiden Arten der Chemotherapie gegenüberzustellen, scheint uns dabei gerechtfertigt zu sein.

Es wäre vermessen, einen direkten Vergleich beider Gruppen anstellen zu wollen. Die Patienten sind nicht nach den

Kriterien einer randomisierten Studie ausgewählt. Aufgrund der ähnlichen Eigenschaften (siehe Tabelle 1) erscheint jedoch eine Gegenüberstellung zulässig.

Es wurden die Responseraten und -dauer, die Häufigkeit und der Schweregrad unerwünschter Nebenwirkungen dieser beiden Therapieformen bestimmt und mit denen anderer Protokolle verglichen.

Die regionale Chemotherapie ist eine aufwendige und im Vergleich zur systemischen Chemotherapie teure Behandlungsmethode. Die Frage, ob ihr Einsatz gerechtfertigt erscheint, kann noch nicht mit endgültiger Sicherheit beantwortet werden. Hier soll ein Ausgangspunkt in dieser Frage geschaffen werden. In einer randomisierten Studie, die seit Februar dieses Jahres in mehreren Kliniken der BRD angelaufen ist, wird man sich mit diesem Problem noch näher auseinandersetzen.

3.1 ANSPRECHRATEN

(siehe auch Tabelle 3 und Abb. 1)

Folgende Erfolgsbeurteilungen sind möglich (65):

- Komplette Remission (CR), d.h. kein Tumornachweis, bestimmt durch bildgebende Untersuchungen (CT, Sonogramm, etc.) in einem zeitlichen Abstand von mind. 4 Wochen und $CEA \leq 3 \text{ ng/ml}$.
- Partielle Remission (PR), d.h. eine Tumorrückbildung um 50% und mehr; bestimmt durch bildgebende Untersuchungen in einem Abstand von mind. 4 Wochen und CEA - Rückgang von 50% des Ausgangswertes oder mehr.
- Stationäres Tumorwachstum (NC, No Change), d.h. Tumorrückgang um weniger als 50% bzw. Tumorwachstum um maximal 25%; kein Auftreten neuer Metastasen. Bestimmt durch bildgebende Untersuchungen in einem Abstand von mind. 4 Wochen.
CEA - Rückgang um weniger als 50% bzw. CEA - Anstieg von weniger als 25%.
- Progredienz (PD), d.h. Tumorwachstum um mehr als 25% und/oder Auftreten neuer Metastasen. CEA - Anstieg von 25% und mehr.

Ein alleiniger CEA-Rückgang ohne entsprechenden Befund in

einem bildgebenden Verfahren wird nicht gewertet. Ausschlaggebend für die Erfolgsbeurteilung ist das bildgebende Verfahren, der CEA-Verlauf ist nur ein zusätzlicher Parameter zur Erfolgskontrolle. Entgegen anderslautenden Berichten (8, 9) ist der CEA-Wert allein kein Remissionskriterium; so erzielt man zwar sehr hohe Remissionsraten (z.B. Balch 1983: CR/PR 88%), die für die Motivierung der Patienten sehr hilfreich sind, jedoch nicht wissenschaftlich fundiert sind.

Unter "Ansprechen" verstehen wir das Erreichen sowohl einer kompletten bzw. partiellen Remission (CR, PR), als auch eines stationären Tumorwachstums (NC) bei diesem natürlicherweise progredient verlaufenden Krankheitsgeschehen.

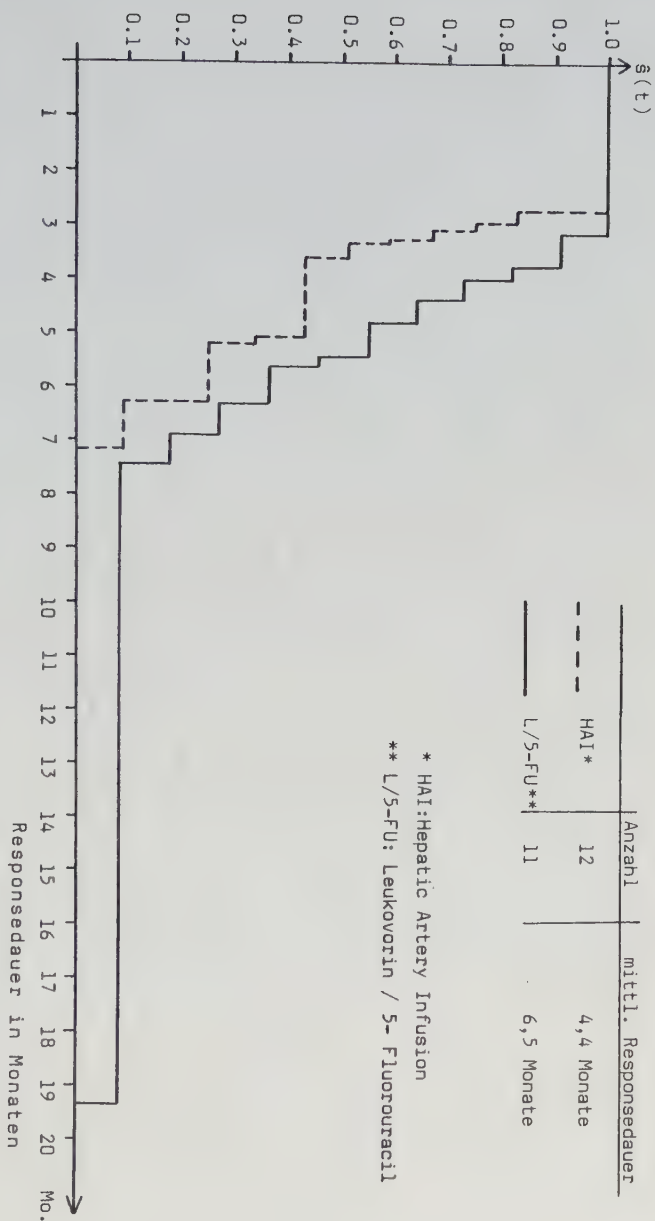


Abbildung 1: Zeit bis zur Progression. Nur Patienten mit meßbarem Ansprechen (PR, NC)
 $s(t)$ = empirische Responsedauer zum Zeitpunkt t (nach Kaplan-Meier)

3.1.1 Regionale Chemotherapie

Bei 1/17 (6%) Patienten der Gruppe 1 konnte eine partielle Remission erreicht werden. Gleichzeitig fiel das vorher erhöhte CEA (78 ng/ml) sogar auf einen Wert unter 3 ng/ml ab. Bei 11/17 (65%) der Patienten konnte der Tumorprogress gestoppt werden, es wurde ein "No Change" erreicht, wobei 3 Patienten einen CEA-Abfall von über 50% vom Ausgangswert zeigten (entsprechend PR). Die mittlere Responseudauer betrug 4,4 Monate (2,7 Mo. - 7,2 Mo.), die mediane Responseudauer 3,1 Monate. 5-mal erbrachte die regionale Chemotherapie keinen Erfolg; 4 Patienten von diesen 5 mit "Progressive Disease" wurden bereits zu Beginn der Therapie in die 3. Gruppe der Pettavelklassifikation eingeordnet, so daß hier primär eine ungünstige Ausgangssituation bestand. Während der regionalen Therapie entwickelten sich - im Mittel nach 3 Monaten - bei 5 Patienten (29%), die primär nur intrahepatische Metastasen hatten, extrahepatisch Filiae (Befall der paraaortalen Lymphknoten, Lungenmetastasen, Lokalrezidiv) bei gleichbleibendem intrahepatischen Tumorgeschehen.

Würde man als Ansprechkriterium nur das CEA nehmen, ergäbe sich folgende Situation: CR: 1/17, PR: 4/17, NC: 6/17, PD: 6/17.

3.1.2 Systemische Chemotherapie mit Leukovorin/5-FU

2/16 (13%) der mit Leukovorin/5-FU Behandelten (Gruppe 2) erreichten eine partielle Remission ihres Tumorgeschehens, ein CEA - Rückgang auf Normalwerte wurde dabei nicht beobachtet. Ein "No Change" konnte man bei 9/16 (56%) erzielen. Bei 5/16 (31%) Patienten konnte trotz Therapie der Tumorprogress nicht aufgehalten werden (CEA - Verlauf als alleiniges Kriterium: CR 0/16, PR 3/16, NC 8/16, PD 5/16). Die mittlere Responsedauer dieser Gruppe betrug 6,5 Monate (3,2 Mo. - 19,3 Mo.), der Medianwert lag bei 4,2 Monaten. Mit dem t-Test für 2 unabhängige Stichproben, sowie mit dem U-Test von Mann-Whitney-Wilcoxon konnte kein signifikanter Unterschied bei einem zugelassenen 5%-igem Fehlerniveau zwischen den Gruppen 1 und 2 nachgewiesen werden.

Tabelle 3: Ansprechraten- und dauer bei regionaler und systemischer Chemotherapie (Bild und CEA)

	Gruppe 1		Gruppe 2	
CR	0		0	
PR	1/17	6%	2/16	13%
NC	11/17	65%	9/16	56%
PD	5/17	29%	5/16	31%
extrahepatische Metastasen				
während HAI:	5/17	29%	----	
in Mittel nach	3 Mo.		----	
min. - max.	1 Mo. - 6 Mo.		----	
mittlere Responsedauer	4,4 Mo.		6,5 Mo.	
min. - max.	2,7-7,2 Mo.		3,2-19,3 Mo.	
mediane Responsedauer	3,1 Mo.		4,2 Mo.	

Ansprechraten nur nach dem CEA-Verlauf:

	Gruppe 1		Gruppe 2	
CR	1/17	6%	0/16	0%
PR	4/17	24%	3/16	19%
NC	6/17	35%	8/16	50%
PD	6/17	35%	5/16	31%

3.1.3 Abhängigkeit von der Anzahl früherer Chemotherapien

Die Dauer des Ansprechens war in beiden Gruppen unabhängig von der Anzahl früherer Chemotherapien.

Wegen der geringen Fallzahlen wird auf eine detaillierte Aufschlüsselung der Zahlen verzichtet. Unterschieden wird zwischen nicht vorbehandelten (first line), einmal vorbehandelten (second line) und mehr als einmal vorbehandelten Patienten (third line). (s.a. Tabelle 1)

Für die Gruppe 1 war die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens (PR/NC) unter Berücksichtigung der Vortherapien so verteilt:

5/6 (83%) der nicht vorbehandelten Patienten (first line) reagierten auf die regionale Chemotherapie mit PR/NC.

3/4 (75%) der bereits einmal vorbehandelten Patienten (second line) und

4/7 (57%) der bereits mehrmals vorbehandelten Patienten (third line) sprachen auf die regionale Chemotherapie an.

Die Leukovorin/5-FU Therapie war bei keinem Patienten der Gruppe 2 die erste Chemotherapie (first line). Jeder dieser Patienten war mindestens einmal anderweitig vorbehandelt. Die relative Häufigkeit eines Ansprechens war hier folgendermaßen verteilt:

2/3 (67%) der bereits einmal vorbehandelten (second line)
und
9/13 (69%) der mehr als einmal vorbehandelten Patienten
(third line) sprachen auf diese Therapie an.

Die Leukovorin/5-FU Therapie erwies sich bei diesen Patienten also auch in einer späteren Therapiephase des kolorektalen Karzinoms noch als eine wirksame Methode um den Tumorprogress eine gewisse Zeit aufzuhalten, wenn Therapien wie z.B. die 5-FU Monotherapie nach Ansfield oder die Kombinationstherapie MTX/5-FU den Progress nicht mehr aufzuhalten vermochten.

3.1.4 Fallbeispiele mit CEA-Verlauf

Wie bereits erwähnt, stellt sich die Remissionsrate günstiger dar, wenn man nur den CEA-Verlauf als Erfolgskriterium nimmt. Exemplarisch sind in Abb.2 und 3 die Verläufe einer Patientin während regionaler Therapie (HAI; Hepatic Artery Infusion) bzw. einer Patientin während der Leukovorin/5-FU-Behandlung dargestellt.

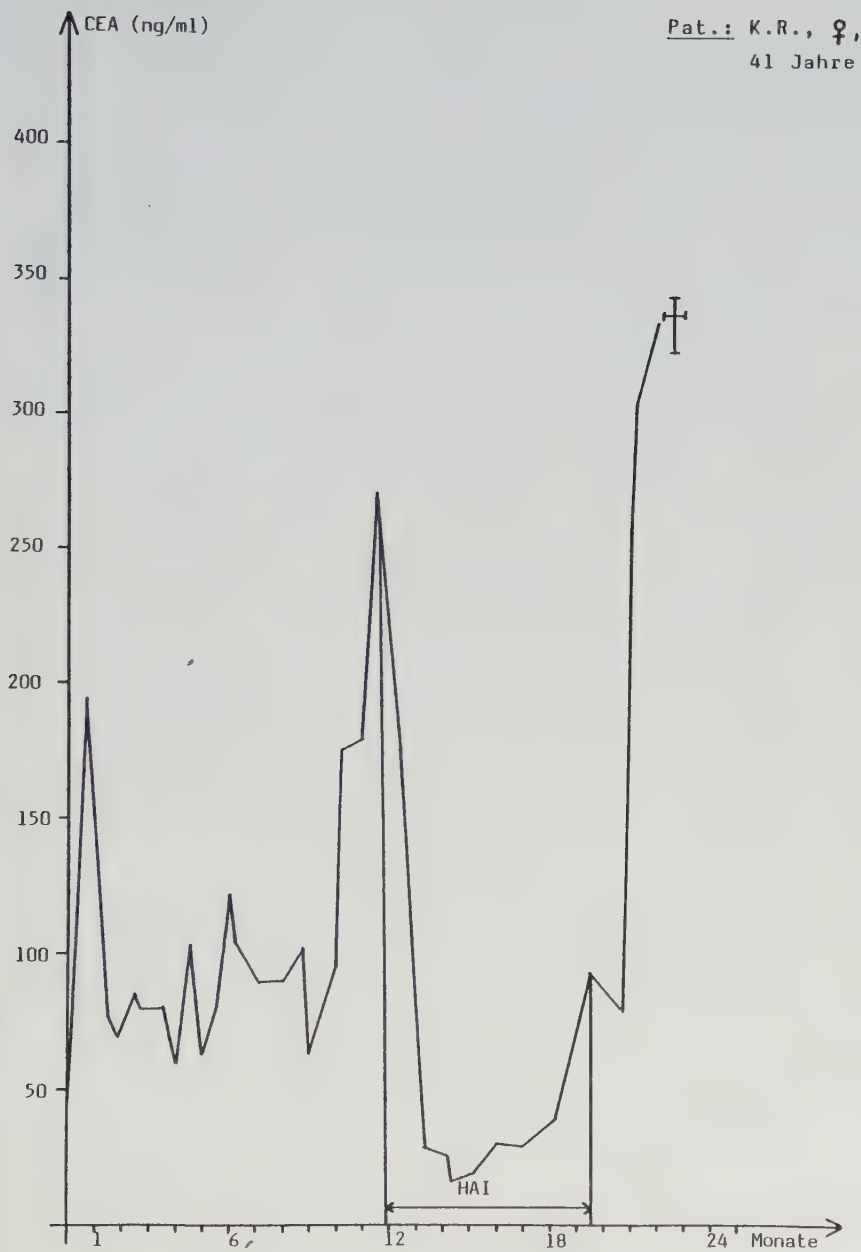


Abbildung 2: CEA- Verlauf bei einer Patientin mit HAI

Pat.: B.J., ♀,
63 Jahre

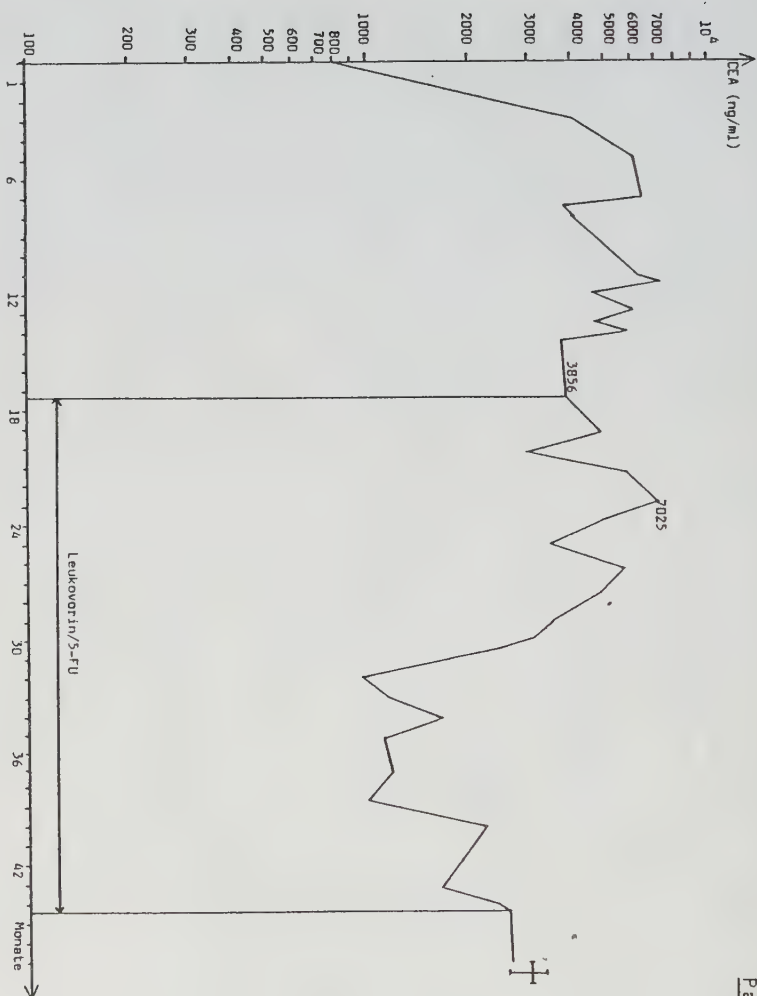


Abbildung 3: CEA- Verlauf bei einer Patientin mit Therapie mit Leukovorin/ 5-FU

3.1.4.1 Patientin mit regionaler Chemotherapie (Abb.2)

40-jährige Patientin mit Sigmakarzinom, Stadium Dukes D, bei Diagnosestellung bereits diffuse Lebermetastasierung. Bei dieser Patientin wurde die Diagnosestellung durch die Fehldiagnose "Adnexitis mit Aszitesbildung" verzögert. Erst als trotz 4-wöchiger Mikrowellenbestrahlung keine Besserung der Beschwerden erreicht wurde, und sich im CT multiple Raumforderungen in der Leber zeigten, entschloß man sich zur Laparatomie, bei der eine Uterus- und Adnexextirpation und Sigmaresektion durchgeführt wurde. Eine eindeutige histologische Zuordnung des Karzinoms als Sigmakarzinom oder Ovarialkarzinom war nicht möglich. Da der Tumor auf die daraufhin eingeleitete Chemotherapie CHAP II (Cyclophosphamid - Hexamethylmelamin - Adriamycin - Cisplatin) (18) keinerlei Ansprechen zeigte, entschloß man sich zur Therapie mit MTX/5-FU, wodurch der Tumorprogress unterbrochen werden konnte. Anschließend an diese Therapie versuchte man, die Lebermetastasen mit einer regionalen Therapie mit Mitomycin und 5-FU anzugehen (lokal war zu diesem Zeitpunkt kein Tumor mehr nachzuweisen). Subjektiv fühlte sich die Patientin bereits nach dem 1.Zyklus wesentlich besser. Sie konnte ihren sportlichen Aktivitäten wieder wie vor Krankheitsbeginn nachgehen, auch eine 3-wöchige USA-Reise verlief problemlos. Der CEA-Wert fiel von 270 ng/ml auf 20 ng/ml unter Behandlung ab. Knapp 6 Monate blieb der Stand

der Lebermetastasierung gleich (im CT bzw. Oberbauchsonogramm als "No Change" beurteilt) , danach zwang ein koloskopisch gesichertes Lokalrezidiv am rektosigmoidalen Übergang zum Abbruch der Therapie.

Histologisch entsprach das Operationsresektat eindeutig einem mäßig differenzierten Sigmakarzinom, die Resektionsränder waren tumorfrei. Postoperativ entwickelte sich ein ausgeprägter Stammikterus, in der ERCP imponierte der Ductus hepaticus communis massiv stenosierte, die Einlage eines pigtail-Katheters und eine PTCd scheiterten. In der Folge entstand eine ausgeprägte Hepatomegalie mit Bildung eines Caput medusae. Die Patientin verstarb 8 Wochen postoperativ im Nieren- und Kreislaufversagen bei hochsitzendem Dünndarmileus durch einen vom Leberhilus her in die Papille einwachsenden Tumorzapfen.

3.1.4.2 Patientin mit Leukovorin/5-FU-Therapie (Abb.3)

60-jährige Patientin mit hochsitzendem Rektumkarzinom, Stadium Dukes B bei Operation (Rektum- und Sigmateilresektion mit End-zu-End Anastomose; perioperative Bestrahlung). 1 Jahr postoperativ stellten sich im CT multiple 2-10 cm große Metastasen in der Leber dar. Daraufhin 5-FU Monotherapie nach Ansfield (4) (Tag 1-5 500 mg/qm 5-FU, von

Tag 7 bis Tag 27 jeden 2.Tag 250 mg/qm, danach wöchentlich 1000 mg 5-FU Dauertherapie). Nach 11 Monaten war eine Relaparatomie notwendig mit Anlegen eines endständigen Anus praeter sigmoidalis mit Hartmannstumpf, dann Therapieumstellung auf MTX/5-FU für 5 Monate. Abbruch dieser Therapie wegen zunehmend sich entwickelnder sensibler Polyneuropathie an beiden Beinen und Tumorprogredienz, bei sehr schlechtem Allgemeinzustand, der eine parenterale Ernährung notwendig machte.

Einleitung einer Therapie mit Leukovorin/5-FU. Der Allgemeinzustand der Patientin besserte sich daraufhin deutlich, sie konnte sich zuhause wieder selbst versorgen. Der CEA-Wert stieg anfänglich von 3856 ng/ml auf fast das Doppelte (7025 ng/ml), was als Tumorzerfall gedeutet wurde, und fiel dann auf Werte unter 1000 ng/ml ab. Im CT und im Oberbauchsonogramm wurde über 19,3 Monate hinweg ein "No Change" dokumentiert, d.h. über 1,5 Jahre konnte ein Fortschreiten des Tumorgeschehens verhindert werden. Die Patientin war zwar nicht beschwerdefrei (Polyneuropathie, Strahlenzystitis), war aber weitgehend in der Lage, mit etwas Hilfe selbst für sich zu sorgen. Sie verstarb 32 Monate nach Beginn der Leukovorin/5-FU Therapie im Herzkreislaufversagen bei ausgeprägter Tumorkachexie.

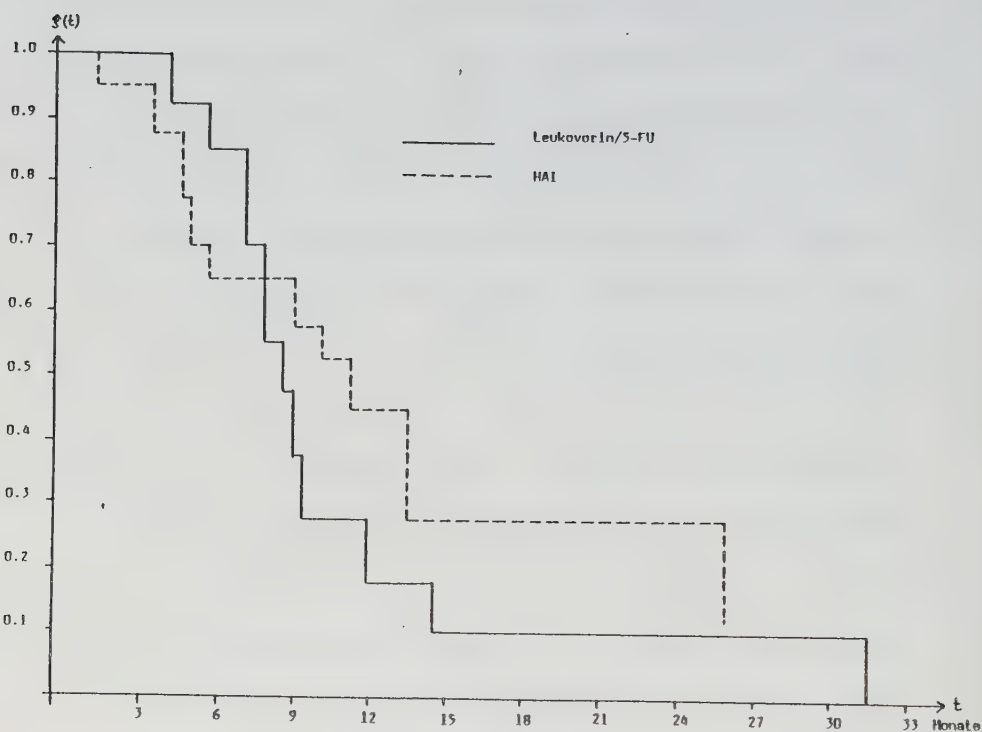


Abbildung 4: Kumulative Häufigkeit des Überlebens ab Therapiebeginn

$\hat{S}(t)$ = empirische Überlebenswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt t (nach Kaplan-Meier)

3.2 ÜBERLEBENS RATEN

3.2.1 Überlebensraten ab Therapiebeginn

Die aktuelle Überlebenskurve ab Therapiebeginn ist in Abb.4 dargestellt. Die mediane Überlebenszeit (ÜLZ) in der Gruppe 1 betrug 13,0 Monate (mittlere ÜLZ = 13,0 Monate, Standardabweichung $s = 2,4$), wobei am Ende der Beobachtungszeit die an einem metastasierten Dünndarmcarcinoid erkrankte Patientin - 27,2 Monate nach Beginn und 14,0 Monate nach Beendigung der regionalen Chemotherapie wegen Gefäßverschlusses der Leberarterie - noch lebte. Bei dieser Patientin wurde anschließend an die regionale Therapie eine systemische 5-FU-Monotherapie eingeleitet, die 8 Monate später auf eigenen Wunsch abgebrochen wurde; seitdem erhält die Patientin keine Chemotherapie mehr.

Für die Gruppe 2 errechnete sich eine mittlere Überlebenszeit von 10,8 Monaten ($s = 2,2$), die mediane Überlebenszeit betrug 7,8 Monate. Keiner dieser Patienten hat länger als 32 Monate ab dem Beginn der Therapie mit Leukovorin/5-FU überlebt, die erste verstarb bereits nach 3,2 Monaten. Ein signifikanter Unterschied konnte weder mit dem generalisierten Wilcoxontest (Breslowtest), noch mit dem Mantel-Cox-Test (generalisierter Savage-Test) nachgewiesen werden.

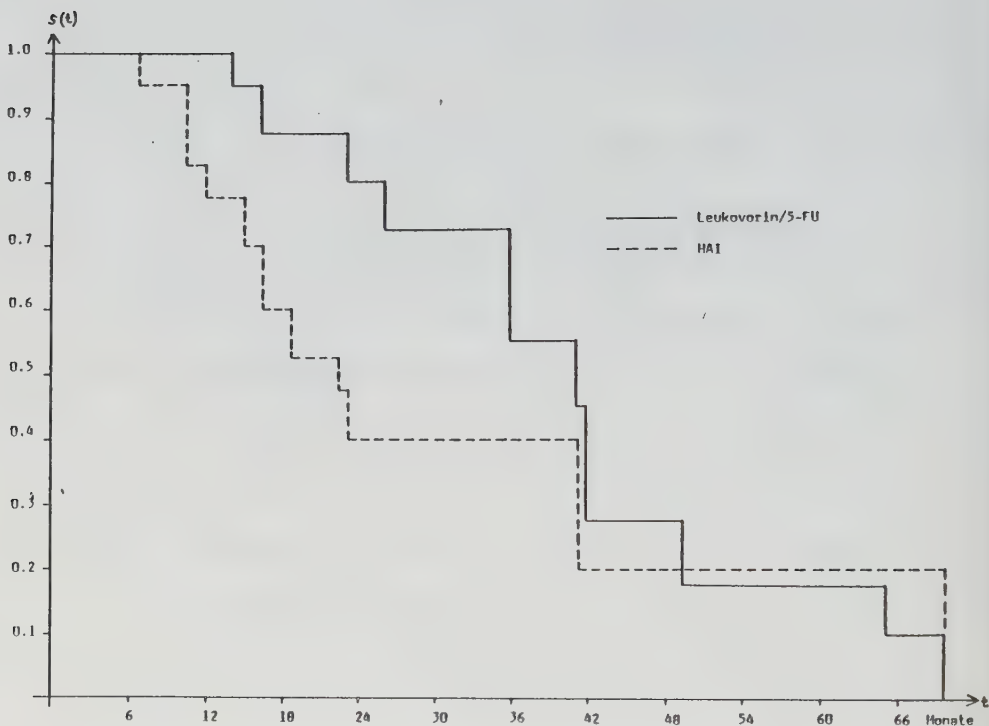


Abbildung 5: Kumulative Häufigkeit des Überlebens ab Primär-operation

$\hat{s}(t)$ = empirische Überlebenswahrscheinlichkeit
zum Zeitpunkt t (nach Kaplan-Meier)

3.2.2 Überlebensraten ab Primäroperation

Abbildung 5 zeigt die aktuelle Überlebenskurve ab dem Zeitpunkt der Primäroperation. Im Mittel betrug die Überlebenszeit bei Patienten der Gruppe 1 31,3 Monate ($s = 6,6$) nach der Operation. Die mediane ÜLZ war 19,7 Monate. Die längste Überlebenszeit betrug 69,6 Monate, die kürzeste 6,5 Monate. Von den noch Lebenden in dieser Gruppe war das längste beobachtete Intervall 30,9 Monate, das kürzeste 19,6 Monate.

In der zweiten Gruppe betrug die mittlere Überlebenszeit ab der Operation 40,2 Monate ($s = 4,7$), die längste war 69,6, die kürzeste 14,3 Monate. 19,6 Monate war das kleinste beobachtete Intervall bei den noch Lebenden, 26,1 Monate das größte. Der Medianwert betrug 31,1 Monate.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte nicht nachgewiesen werden.

3.2.3 Überlebensraten ab Metastasierung

Nach Feststellung einer Metastasierung betrug die mittlere Überlebenszeit für die erste Gruppe 19,4 Monate ($s = 1,9$), wobei ein Patient bereits nach 7,2 Monaten verstarb. Bei diesem (49-jährigen) Patienten wurde das Kolonkarzinom bereits bei Primäroperation dem Stadium Dukes D zugeordnet, der Tumor sprach auf keine der Chemotherapien, weder auf eine systemische Monotherapie mit 5-FU nach Ansfield, noch auf eine regionale Therapie mit 5-FU und Mitomycin, an, so daß von einer primären 5-FU-Resistenz ausgegangen werden mußte. Vor seinem Tod waren bei ihm, außer den schon primär bestehenden Lebermetastasen, zusätzlich Metastasen in der Lunge und im Knochenmark bekannt. Am längsten (29,4 Monate) war das Zeitintervall seit Metastasierung wiederum bei der Patientin mit dem in die Leber metastasierten Dünndarmcarcinoid, mit 26,8 Monaten am 2.längsten bei einem Patienten mit Rektumkarzinom, Stadium Dukes C bei Operation. Beide Patienten lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes noch. Die mediane Überlebenszeit betrug 18,7 Monate.

In der Gruppe 2 betrug die mittlere Überlebenszeit nach Feststellung einer Metastasierung 27,2 Monate ($s = 3,6$), der kürzeste beobachtete Zeitraum war 7,4 Monate, keiner der Erkrankten in dieser Gruppe überlebte länger als 49,7 Monate nach Metastasierung. Der Medianwert lag bei 21,7 Monaten.

Einen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen in den Überlebenszeiten nach einer Metastasierung konnte auch hier nicht nachgewiesen werden.

3.2.4 Überlebensraten ab der ersten Chemotherapie

Ebenfalls nicht signifikant verschieden war das Überleben ab dem Zeitpunkt, an dem zum erstenmal ein Chemotherapieversuch unternommen wurde. In Gruppe 1 betrug der Mittelwert 16,8 Monate ($s = 1,9$), in Gruppe 2 26,2 Monate ($s = 3,6$). Der Medianwert war in Gruppe 1 13,2 Monate und in Gruppe 2 21,2 Monate.

Eine Übersicht der Überlebenszeiten zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4: Überlebenszeiten in Monaten

	Gruppe 1	Gruppe 2
ab Operation:		
Mittelwert	31,3+/-6,6	40,2+/-4,7
Medianwert	19,7	31,1
ab Metastasie-		
rung:		
Mittelwert	19,4+/-1,9	27,2+/-3,6
Medianwert	18,7	21,7
ab 1.Chemo-		
therapie:		
Mittelwert	16,8+/-1,9	26,2+/-3,6
Medianwert	13,2	21,2
ab Therapie-		
ginn (regional		
bzw.CF/5-FU):		
Mittelwert	13,0+/-2,4	10,8+/-2,2
Medianwert	10,0	7,8

3.3 NEBENWIRKUNGEN

3.3.1 Nebenwirkungen der intraarteriellen Therapie

3.3.1.1 Systemische Nebenwirkungen

Anfänglich wurden folgende Dosierungen gegeben (100%-Dosis):
10 Patienten erhielten über das implantierte Portsystem am Tag 1 8 mg/qm Mitomycin i.a. und an den Tagen 1 - 5 550 mg/qm 5-FU i.a., meist als 1h-Infusion.

3 Patienten erhielten von Tag 1 - 14 0,3 mg/kg/d FUDR i.a. kontinuierlich über eine Infusaidpumpe.

Bei den 4 Patienten, die bereits zu Beginn der HAI zusätzlich mit einer systemischen 5-FU Chemotherapie behandelt wurden (s.a. Seite 7), wurden anfänglich nur 85% der o.a. intraarteriellen 5-FU-Dosis appliziert.

Diese Dosierungen wurden ausnahmslos gut vertragen.

Während der folgenden Zyklen wurde die 5-FU-Tagesdosis um 20% bis max. 70% gesteigert. Die dabei aufgetretenen systemischen Nebenwirkungen sind in Tabelle 5 aufgeführt. Die Häufigkeit und Schwere der Toxizität nach WHO (65) wird sowohl im Bezug auf alle Therapiezyklen (n=101) wie auf alle Patienten (n=17) angegeben. Am häufigsten waren Thrombozytopenien 1.Grades (75000 - 99000/ μ l) bei 29,4% und Thrombozytopenien 2.Grades (50000 - 74000/ μ l) und Fieber

zwischen 38°C und 40°C bei je 23,5% der Patienten.

Schwerwiegende hämatologische Nebenwirkungen (WHO Grad 4) waren nur bei 2 Patienten zu sehen, bei denen die 5-FU-Tagesdosis bis auf 2 g gesteigert worden war. Das Blutbild normalisierte sich nach einem verlängerten Intervall wieder vollkommen bei beiden Patienten, so daß die Therapie in keinem Fall abgebrochen werden mußte.

Tabelle 5: Systemische Nebenwirkungen bei 17 Patienten mit HAI;
Anzahl der betroffenen Zyklen (Zykl.) bei einer Gesamtzahl von 101 beobachteten Zyklen; Anzahl der betroffenen Personen bei insgesamt 17 Personen

	Toxizitätsgrad*							
	1		2		3		4	
Nebenwirkung	Zykl.	Pers.	Zykl.	Pers.	Zykl.	Pers.	Zykl.	Pers.
Übelkeit/Erbrechen	3 (3%)	2 (11,0%)	3 (3%)	2 (11,0%)	2 (2%)	2 (11,0%)	-	-
oral	2 (2%)	2 (11,0%)	3 (3%)	2 (11,0%)	3 (3%)	3 (17,6%)	-	-
Durchfall	-	-	3 (3%)	1 (6%)	-	-	-	-
Hagenbeschwerden	1 (1%)	1 (6%)	1 (1%)	1 (6%)	-	-	-	-
Infektion	3 (3%)	1 (6%)	2 (2%)	2 (11,0%)	2 (2%)	2 (11,0%)	-	-
Fieber	2 (2%)	1 (6%)	4 (4%)	4 (23,5%)	2 (2%)	2 (11,0%)	-	-
Leukozyten	3 (3%)	2 (11,0%)	3 (3%)	2 (11,0%)	1 (1%)	1 (6%)	2 (2%)	2 (11,0%)
Thrombozyten	7 (7,9%)	5 (29,4%)	7 (7,9%)	4 (23,5%)	4 (4%)	3 (17,0%)	2 (2%)	2 (11,0%)
Hämoglobin	2 (2%)	2 (11,0%)	2 (2%)	2 (11,0%)	-	-	-	-

***Erläuterung**

	Toxizitätsgrad			
	1	2	3	4
Übelkeit/Erbrechen	Übelkeit kein Erbrechen	vorübergehendes Erbrechen	antiemetische Therapie notwendig	Intraktables Erbrechen
oral	Nötigung, rauher Hals	Nötigung/Ulcera kann feste Speisen essen	Ulcers flüssige Kost notwendig	orale Ernährung nicht möglich
Durchfall	vorübergehend < 2 Tage	erträglich > 2 Tage	therapeutische Maßnahmen nötig	hämorrhagische Dehydratation
Hagenbeschwerden	leicht	erheblich, schmerz- haft, Therapie nötig	--	--
Infektion	gering, keine Therapie	orale Antibiotika notwendig	parenterale Anti- biotika notwendig	Sepsis (unbeherrsch- bar)
Fieber	t < 38°C	t 38 - 40°C	t > 40°C	Fieber/Blutdurchfall
Leukozyten (1000/ μ l)	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	< 1,0
Thrombozyten (1000/ μ l)	75 - 99	50 - 74	25 - 49	< 25
Hämoglobin (g/100ml)	9,5 - 10,9	8,0 - 9,4	6,5 - 7,9	< 6,5

3.3.1.2 Einfluß von Dosis und Infusionsgeschwindigkeit auf die systemischen Nebenwirkungen

Die hepatische Extraktion von 5-Fluorouracil ist in allen Fällen inkomplett (55,61). Es ist daher dann mit systemischen Nebenwirkungen zu rechnen, wenn höhere 5-FU-Dosen über einen relativ kurzen Zeitraum intraarteriell verabreicht werden. In Abb.6* ist der Verlauf der systemischen 5-FU-Spiegel eines 43-jährigen Patienten (Karnofsky 100%) in Abhängigkeit von der 5-FU-Dosis und der Infusionsgeschwindigkeit dargestellt. Die Dosis wurde von 1000 mg 5-FU schließlich bis auf 2000 mg 5-FU gesteigert, da der Patient bei der anfänglichen Dosierung keinerlei syst. Nebenwirkungen zeigte und die bereits ausgeprägte Lebermetastasierung unter dieser Therapie keine Regression zeigte. Bei relativ rascher Infusion von 1000 mg 5-FU über 80 min. erreichten die 5-FU-Serumsspiegel Maximalwerte von 22 M. Die Steigerung der 5-FU-Dosis auf 1500 bzw. 2000 mg führte bei ähnlicher Infusionsdauer von ca. 90 min. zu 5-FU-Serumsspiegeln von 76 bzw. 144 M. Nach einer 5-tägigen Therapieserie mit jeweiliger Infusion von 1500 oder 2000 mg 5-FU über 90 bis 100 min. zeigte der Patient schwere systemische Nebenwirkungen, die in Abb. 7* dargestellt sind.

* Mit freundl. Genehmigung von Herrn Prof. A. Schalhorn
III.Med.Klink, Klinikum Großhadern, Universität München

Eine schwere Mukositis, eine ausgeprägte Leuko- und Thrombopenie ($800/\mu\text{l}$ bzw. $6000/\mu\text{l}$) sowie eine Sepsis machten intensive supportive Maßnahmen erforderlich. Nach 20 Tagen Klinikaufenthalt hatte sich der Patient soweit erholt, daß er entlassen werden konnte. Im darauffolgenden Therapiezyklus wurden wiederum 2 g 5-FU an 5 Tagen in die Leberarterie infundiert, jedoch wurde die Infusionsdauer auf jeweils 4 Stunden ausgedehnt. Dabei wurden systemische 5-FU-Spiegel im Bereich von 10 M gemessen. Es traten trotz der insgesamt hohen 5-FU-Dosis keinerlei toxische Nebenwirkungen auf. Obwohl daraufhin sonographisch ein "No Change" dokumentiert wurde, mußte diese Therapie wegen nuklearmedizinisch gesichertem Leberarterienverschlusses abgebrochen werden.

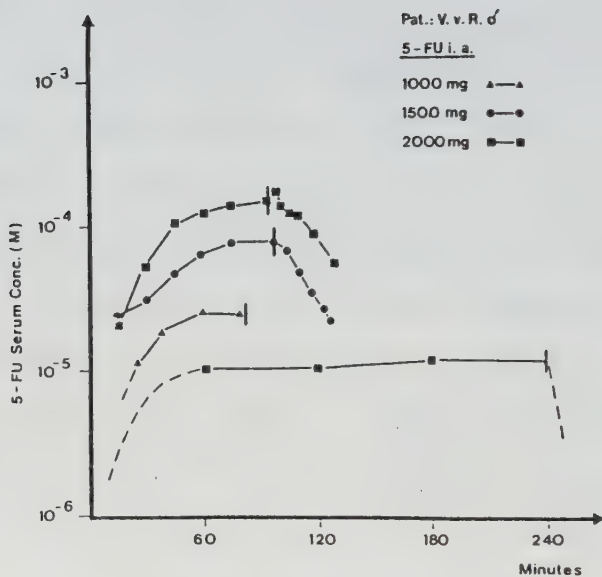


Abbildung 6: Regionale Chemotherapie mit 5-Fluorouracil:
Verlauf der 5-FU-Serumspiegel in Abhängigkeit
von der 5-FU-Dosis und der Infusionsgeschwin-
digkeit.

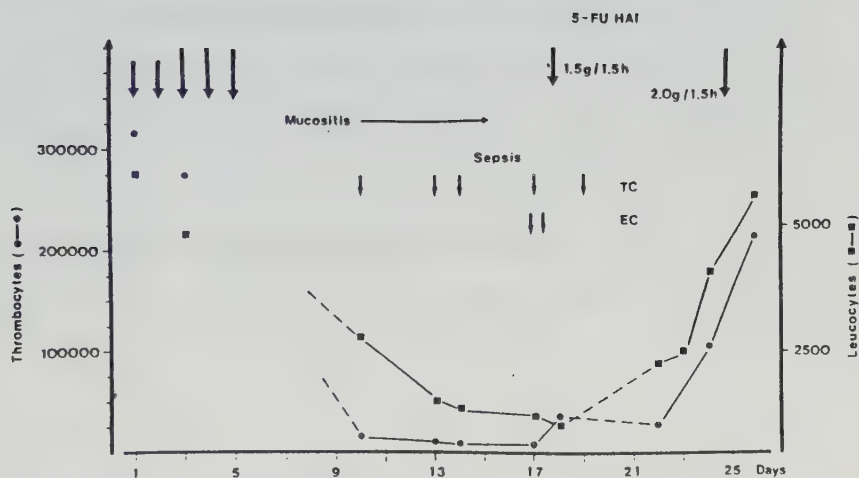


Abbildung 7: Klinischer Verlauf eines Patienten, der über 5 Tage mit einer regionalen Infusion von 1500 bzw. 2000 mg 5-FU (jeweils über 90 - 100 min) behandelt wurde. Einzelheiten im Text!

3.3.1.3 Lokoregionale Nebenwirkungen

Durch eine nuklearmedizinisch nachgewiesene Thrombose der A.hepatica mußte bei über einem Drittel der Patienten (35,3%; 6/17 Patienten) diese Therapie abgebrochen werden. In 3 Fällen (17,6%) war eine operative Revision am Port/Pumpensystem erforderlich. (2-mal Hämatombildung mit bereits eingesetzter Nekrotisierung, deren Ursache wahrscheinlich ein Paravasat des Zytostatikums war; einmal Abszeßbildung). Wegen dieser lokalen Komplikationen kam die intraarterielle Therapie durchschnittlich nur für 6 Zyklen zur Anwendung (Tabelle 6).

Tabelle 6: Lokale Komplikationen bei HAI

	Patienten	%
Arterienverschluß:	6/17	35,3
Komplikationen im Bereich der Pumpenloge *	3/17	17,6

Anzeichen für eine chemisch induzierte Hepatitis wurden in keinem Fall beobachtet. Dreimal stiegen die γ -GT (normal 4 - 28 U/l) und die alkal. Phosphatase (normal 50 - 190 U/l) auf

-
- * 2-mal Gewebnekrose, wahrscheinlich nach Paravasat
1-mal Infektion

das 2 -3 - fache des Ausgangswertes an, doch da die GPT/GOT-Werte (normal 5 - 24 U/l bzw. 5 - 17 U/l) nicht oder nur leicht anstiegen und der Bilirubinwert (normal 1 mg/dl) stets normal blieb, ging man von der Annahme aus, daß es sich hierbei um Auswirkungen des Tumorgeschehens in der Leber handelt. Eine Leberbiopsie zur histologischen Begutachtung wurde nicht durchgeführt. Auch mußte in keinem Fall deswegen die Therapie unterbrochen bzw. geändert werden.

Die systemischen Nebenwirkungen waren in der Regel nicht schwerwiegend und konnten durch eine vorübergehende Dosisreduktion ausgeschaltet werden. Nach einer erneuten Dosiserhöhung von 5-FU wurden zumeist keine Nebenwirkungen mehr festgestellt, so daß die erhöhte Dosis weiter gegeben werden konnte. Die meisten Patienten (15/17; 88%) gaben an, sich subjektiv während dieser Therapie mittel bis gut zu fühlen.

Nur 2 Patienten fühlten sich subjektiv schlecht. Dabei war das Tumorleiden bereits sehr weit fortgeschritten, so daß diese Patienten auch unter der lokalen Situation (ausgeprägte Hepatomegalie mit Zwerchfellhochstand, Atemnot, Verdrängung des Magens etc.) sehr zu leiden hatten.

Zu erwähnen ist noch, daß 6/17 (35%) Patienten während der ganzen Zeit der intraarteriellen Therapie keinerlei systemische Nebenwirkungen zeigten und diese Form der Therapie ohne Einschränkung vertrugen.

3.3.2 Nebenwirkungen bei Leukovorin/5-FU-Therapie

15/16 Patienten erhielten zu Beginn dieser Therapie folgende Dosierung:

Tag 1 - 3 Leukovorin 80 mg/qm über 20h, gefolgt von
 5-FU 400 mg/qm push.

ab Tag 11

wöchentlich Leukovorin 80 mg/qm über 1h, gefolgt von
 5-FU 400 mg/qm push.

Nur bei einem 78-jährigen Patienten wurde, wegen des hohen Alters primär die 5-FU-Dosis auf 60% reduziert. Nachdem keine Nebenwirkungen auftraten und der Patient sich auch besser fühlte, konnte die 5-FU-Dosis auf 100% erhöht werden.

Das erwähnte Therapieprotokoll wurde, wenn keine Nebenwirkungen zu beobachten waren, intensiviert, indem an 2 bzw. 3 hintereinanderfolgenden Tagen die vorherige Einfachdosis gegeben wurde. Wiederholung in 8 - 14 - tägigen Abständen. 4/16 Patienten (25%) vertrugen diese Therapie, ohne daß ein einziges Mal unerwünschte Begleiteffekte der Behandlung auftraten.

Waren Nebenwirkungen zu sehen, genügte meist eine Intervallspreizung von 3-4 Tagen, um die Therapie wieder fortführen

zu können. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Mundulcerationen, Durchfall und fieberhafte Infektionen. Das subjektive Befinden wurde von allen Patienten dieser Gruppe als mittel bis gut bezeichnet.

In Tabelle 7 sind die Nebenwirkungen dieser Therapieform im Einzelnen aufgeführt. Auffällig ist hier, verglichen mit der regionalen Therapie, das Auftreten von Tränenträufeln bei 19% (3/16) und des "Burning Hand and Feet"-Syndroms, sowie eine Braunfärbung der Haut über den zur Injektion verwandten Venen bei je 12% (2/16) der Patienten. Diese Nebenwirkungen wurden bei der HAI nicht beobachtet.

Tabelle 7: Nebenwirkungen bei 16 Patienten während der Therapie mit Leukovorin/ 5-FU.
Anzahl der betroffenen Zyklen (Zykl.) bei einer Gesamtzahl von 259 beobachteten Zyklen. Anzahl der betroffenen Personen (Pers.) bei insgesamt 16 Personen.

	Toxizitätsgrad*							
	1		2		3		4	
Nebenwirkung	Zykl.	Pers.	Zykl.	Pers.	Zykl.	Pers.	Zykl.	Pers.
Übelkeit/Erbrechen	3 (1,2%)	3 (19%)	4 (1,5%)	2 (12%)	3 (1,2%)	2 (12%)	-	-
oral	6 (2,3%)	5 (31%)	3 (1,2%)	2 (12%)	1 (0,4%)	1 (6%)	-	-
Durchfall	4 (1,5%)	3 (19%)	4 (1,5%)	3 (19%)	9 (3,5%)	4 (25%)	-	-
Magenbeschwerden	4 (1,5%)	3 (19%)	-	-	-	-	-	-
Infektion	1 (0,4%)	1 (6%)	6 (2,3%)	4 (25%)	3 (1,2%)	3 (19%)	-	-
Fieber	1 (0,4%)	1 (6%)	9 (3,5%)	4 (25%)	-	-	-	-
Leukozyten	-	-	2 (0,8%)	2 (12%)	2 (0,8%)	2 (12%)	2 (0,8%)	2 (12%)
Thrombozyten	4 (1,5%)	2 (12%)	2 (0,8%)	2 (12%)	-	-	-	-
Hämoglobin	-	-	4 (1,5%)	1 (6%)	1 (0,4%)	1 (6%)	-	-

Trärenträufeln : 3/16 (19%)
 "Burning hand + feet"-Syndrom: 2/16 (12%)
 Hautverfärbung : 2/16 (12%)

* Erläuterung siehe Anhang von Tabelle 5

Der Nachteil retrospektiver Studien liegt erstens darin, daß kein einheitliches, verbindliches Studienprotokoll vorliegt, und zweitens, daß die Patientenauswahl nicht immer gleichen Maßstäben unterliegt und nicht randomisiert ist. Die Auswertung unserer Patienten zeigt ganz deutlich die Schwachstellen einer retrospektiven Studie:

- Meist kamen die Patienten erst zu einem sehr späten Zeitpunkt in unsere Klinik, nachdem sie bereits auswärts in Behandlung waren, die jedoch oft nur unzureichend war.
- Bei vielen Patienten herrschte aus dem eben erwähnten Grund schon zu Beginn der jeweiligen Therapie ein weit fortgeschrittenes Tumorstadium vor. Beispielsweise war die tumoröse Durchsetzung der Leber häufig schon diffus und betraf beide Leberlappen.
- Ein einheitliches Therapieprotokoll lag weder für die Gruppe 1 noch für die Gruppe 2 vor. Der klinische Zustand der Patienten war individuell sehr unterschiedlich, so daß je nach Tolerabilität für jeden einzelnen Patienten eine adäquate und zugleich effektive Therapie (d.h. mit Modifikation eines Protokolls) gefunden werden mußte. In der Gruppe 1 sind 3 Patienten miterfaßt, denen eine Infusaidpumpe (Therapie mit FUDR) implantiert wurde, während bei den übrigen Patienten

ein Implantofix-Katheter (Therapie mit 5-FU) gelegt wurde. Dies geschah aus Gründen der Übersichtlichkeit (lokale, intraarterielle Therapie mit fluorierten Pyrimidinen), wohl bewußt der Tatsache, daß es sich hier um 2 verschiedene Therapieprotokolle handelt. Es sei hier nochmals betont, daß das Patientengut sehr inhomogen war und deshalb diese Verallgemeinerung notwendig war, um überhaupt eine Aussage machen zu können.

Eine große Schwierigkeit in der exakten Beurteilung unserer Patienten ergab sich auch durch die bei allen Patienten vorhandene ausgeprägte Lebermetastasierung. Es ist sehr schwierig, in dieser Situation etwaige größen- und zahlenmäßige Veränderungen zu erfassen, wenn bereits der größte Teil der Leber aus multiplen, teils konfluierenden, Metastasen besteht.

Ideal wäre außerdem, wenn sowohl der Ausgangsbefund als auch jede folgende Kontrolluntersuchung (v.a. bei der Sonographie) vom gleichen Untersucher durchgeführt werden würde, um subjektive Fehlerquellen bei der Befundung möglichst auszuschließen. Jede neue Responsebeurteilung sollte sich am Ausgangsbefund und nicht nur an der letzten Kontrolluntersuchung orientieren. Bereits als ein Erfolg einer Chemotherapie anzusehen ist das Durchbrechen des natürlichen

explosionsartigen Wachstums des Tumors. Deshalb wird in den Ansprechkriterien der WHO für "No Change" ein Tumorwachstum bis 25% toleriert. Vergleicht man immer nur mit dem vorherigen Bild, unterliegt man als Untersucher leicht dem schwerwiegenden Irrtum, über einen längeren Zeitraum ein "No Change" zu definieren, obwohl der Tumor stetig weiterwächst.

Klinisch läßt man sich leicht dazu verleiten, bei leicht ansteigenden bzw. konstanten CEA-Werten von einem stagnierenden Tumorwachstum auszugehen. Daß dies nicht zwingend der Fall sein muß, zeigt auch der Verlauf bei der Patientin in Abbildung 2. Obwohl die CEA-Werte nur leicht anstiegen, verstarb die Patientin an ihrem Tumorleiden wenig später.

Unsere Ergebnisse sind als ein Anhaltspunkt für zukünftige Studien zu sehen. Erstens waren die Fallzahlen zu klein für repräsentative, statistisch sinnvolle Zahlen, und zweitens war die Einheitlichkeit eines vorgegebenen Therapieprotokolls und des Patientenkollektivs nur bedingt gegeben. Je nach Situation, Ansprechen und den individuellen Bedürfnissen des Patienten wurde die Therapie zum Teil erheblich variiert. Die Ergebnisse sind vorläufige Aussagen unserer Erfahrungen mit regionaler Chemotherapie und Therapie mit Leukovorin/5-FU. Da endgültig verbindliche Therapieprotokolle und Dosierungen bis heute noch nicht existieren,

wird dies u.a. eine Aufgabe zukünftiger Studien sein.

Sowohl zur intraarteriellen Chemotherapie, als auch zur systemischen Therapie mit Leukovorin/5-FU gibt es bereits einige Untersuchungen (Tabellen 8 und 9). Viele Angaben müssen jedoch sehr kritisch gesehen werden, da in einigen Fällen bereits ein Abfall des CEA um 30% als Kriterium des Ansprechens gewertet wurde und exakte Messungen des Metastasenverlaufs mit Hilfe von bildgebenden Verfahren nicht angegeben wurden (8,9).

Auch wir könnten dann über höhere Erfolgsquoten berichten (siehe Tabelle 3):

Berücksichtigt man nur den CEA-Wert, haben wir mit HAI in 30% und mit der systemischen Therapie mit Leukovorin/5-FU in 19% eine Remission (CR/PR) erreicht (nach bildgebenden Verfahren: HAI 6%; Systemisch 13%). Bei Kemeny (37) ergab sich bei intraarterieller FUDR-Therapie in 60% ein über 50%-iger CEA-Abfall. Nach bildgebenden Verfahren betrug die Remissionsrate nur 50%.

Diese Befunde unterstreichen die Notwendigkeit, den CEA-Wert nur als zusätzlichen Parameter bei der Erfolgskontrolle zu bewerten und Studien, die dies nicht beachten, sehr kritisch zu betrachten.

Tabelle 8: Literaturangaben zur HAI; vorbehandelte und
unvorbehandelte Patienten

Autor/Jahr	Therapieprotokoll	Anzahl d. Ansprechen Patienten	CR/PR	mittlere Überlebenszeit bei Ansprechen
Ansfield(5) 1975	5-FU: 30mg/kg/d x 4 dann 15mg/kg/d x 17 dann weiter mit i.v. 15mg/kg/Woche	161/293	55%	11,6 Monate
Balch (9) 1983	FUDR: 0,2-0,3mg/kg/d alternierend 14-tägig mit NaCl und 50000 E Heparin *	86/98	88%	26 Monate
Balch (8) 1984	siehe Balch 1983	62/110	56%	24 Monate
Oberfield (46) 1983	FUDR: 0,1-0,3mg/kg täglich für 4 - 6 Wochen *	12/18	67%	15 Monate
Brückner(19)1984	5-FU: 500mg/kg/d oder FUDR: 12mg/kg/d *	26/32	81%	17 Monate
Niederhuber (45) 1984	FUDR: 0,1-0,3mg/kg/d alternierend 14-tägig mit NaCl und Heparin *	77/93	83%	25 Monate
Aigner (3) 1985	MMC: 8mg/qm/1h Tag 1 5-FU:550mg/qm/1h x 5	43/56	77%	11 Monate
Kemeny (36) 1986	FUDR: 0,3mg/kg/d alternierend 14-tägig mit NaCl und 10000 E Heparin *	21/45	47% (36%/52%) ***	11/22,9 M.***
Patt (47) 1986	FUDR: 100mg/qm/24h x 5 *	10/22	45%	?
Cohen (23) 1986	FUDR:siehe Kemeny 1986 MMC: 15mg/qm alternierend BCNU:150mg/qm alle 8 Wo. *	27/40	67%	13,7 Monate ****
eigene Patienten	MMC: 8mg/qm Tag 1 5-FU: 550mg/qm Tag 1 - 5 oder FUDR: 150mg/qm*	1/17	6%	(13,6)13 M.**
Chir.Klinik Groß- hadern, LMU Münch.	MMC: 8mg/qm Tag 1 5-FU: 550 mg/qm Tag 1 - 5	1/4	25%	----

* Pumpensystem zur kontinuierlichen Perfusion

** kein Unterschied zw. Ansprechen u. Nicht-Ansprechen;
der einzige Patient mit PR überlebte 13,6 Monate.

*** 36% Ansprechen und mittlere ÜLZ von 11 Monaten bei 14 Patienten mit Befall der
portalen Lymphknoten
52% Ansprechen und mittlere ÜLZ von 22,9 Monaten bei 31 Patienten ohne Befall
der portalen Lymphknoten.

****Response für ausschließlich vorbehandelte Patienten

Tabelle 9: Literaturangaben zur systemischen Therapie mit Leukovorin/5-FU bei bereits vorbehandelten Patienten

L = Leukovorin F = 5-Fluorouracil

Autor/Jahr	Therapieprotokoll	Anzahl d. Patienten	Ansprechen (CR/PR)	mittlere Überlebenszeit bei Ansprechen
Machover (42)	1982 L: 200mg/qm/d F: 370-400mg/qm/d Bolus simultan Tag 1 - 5 21 Tage freies Intervall	3/14 9/16*	21% 56%	---- ----
Cunningham (24)	1983 L: 6mg/kg/d + F: entweder 600-1200mg/qm continous infusion Tag 1-4 oder 8-12mg/kg/d Kurzinfusion Tag 1-5	3/13	23%	----
Madjewicz (43)	1984 L: 500mg/qm/Woche (2h) F: 300-750mg/qm/Woche Bolus	6/12	50%	----
Budd (20)	1985 A:F: 1000mg/qm/24h L: 200mg/qm Bolus; Tag 1-4 B:F: 375mg/qm Bolus L: 200mg/qm Bolus; Tag 1-5	A:12/53* B:11/54	A:23%* B:22%*	A:10,2 Monate** B: 9,8 Monate**
Misset (44)	1985 siehe Machover 1982 24/59*	4/25 41%*	16%	zus. 17,5 Mo.***
Machover (41)	1986 L: 200mg/qm Bolus F: 370mg/qm Kurzinfusion Tag 1-5,21 21 Tage freies Intervall	7/32 21/54*	22% 39%*	14,1 Monate 18,6 Monate
Löffler (40)	1986 L: 100mg/qm/d (15min) Tag 1,3,5,8,15, danach je F: 500mg/qm/d Bolus 21 Tage freies Intervall	13/27	48%	----
eigene Patienten	L: 80mg/qm/20h F: 400mg/qm Bolus Tag 1-3, dann L: 80mg/qm (1h) F: 400mg/qm Bolus Tage 11,18,25	2/16	13%	10,8 Monate** (8,7;5,4+)*

* nur Patienten ohne vorherige Chemotherapien

** kein Unterschied zwischen Ansprechen und Nicht-Ansprechen

*** mittlere ÜLZ für Responders bei vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten

**** ÜLZ für die 2 Patienten mit PR

4.1 REGIONALE CHEMOTHERAPIE

Unsere Ergebnisse der intraarteriellen Therapie sind wesentlich schlechter als die in den Literaturangaben. Gründe für dieses schlechte Abschneiden können nur vermutet werden. Wie bereits erwähnt, ist ein möglicher Grund in den unterschiedlichen Kriterien für das Ansprechen zu sehen. Eine weitere Ursache für die schlechte Responserate bei der intraarteriellen Therapie könnte bei den Patienten selbst liegen. Alle unsere Patienten boten bereits zu Beginn der Therapie das Bild einer massiven tumorösen Durchsetzung der Leber und waren in der Mehrzahl zum Teil mehrmals zytostatisch vorbehandelt. Bis auf einen Patienten wurde bereits bei der Primäroperation der Tumor den Stadien Dukes C bzw. D zugeordnet, so daß primär eine vollständige Tumorentfernung (Lymphknoten) nicht mehr möglich war. Damit ist auch die Indikation zur HAI primär fragwürdig. Trotzdem wurde diese Art der Therapie in Betracht gezogen, da ganz eindeutig die Lebermetastasen im Vordergrund des Geschehens standen und die Patienten vor allem dadurch beeinträchtigt waren. Für künftige Untersuchungen wäre eine konsequente Zuordnung in randomisierten Studien mit genau definierten Aus- und Einschlusskriterien zu fordern. Unsere Patienten hatten von vornherein eine schlechtere Prognose. Aus diesem Grund hinkt auch ein Vergleich mit Angaben der Literatur (Uneinheitlichkeit des Patientenguts und des Therapieprotokolls).

Die Überlebenszeiten für Responder (PR) liegen bei beiden Protokollen im Rahmen der Angaben anderer Autoren, ebenso die mittlere Überlebenszeit für alle Patienten (Responder und Nichtresponder). Dies würde für die Hypothese, daß hier eventuell doch nach strengeren Maßstäben beurteilt wurde, sprechen.

Kemeny (36) berichtet in ihrer Arbeit von 1986 über folgende Nebenwirkungen bei 73 Patienten mit HAI: chemische Hepatitis 47%, sklerosierende Cholangitis 19%, hämorrhagische Gastritis/Duodenitis oder Ulcera 17%, Durchfall 8%, Taschenabszeß- oder Serombildung 7%.

Bei unseren, mit 5-FU behandelten Patienten wurde weder eine chemische Hepatitis noch eine sklerosierende Cholangitis beobachtet. Leichte Magenbeschwerden traten bei 2 Patienten (12%) auf, ohne daß jedoch ein Anhalt für Ulcera bestand. 1 Patient (6%) litt 3-mal während der Therapie unter erträglichem Durchfall, der länger als 2 Tage andauerte. Diese Beschwerden waren nach 4-5 Tagen wieder völlig verschwunden.

Allerdings fiel uns auf, daß durch einen Verschuß der Leberarterie bei über einem Drittel der Patienten (35,3%) die Therapie vorzeitig abgebrochen werden mußte, auch wenn noch keine Progredienz des Tumorgeschehens vorlag. Bei 17,6%

(3 Patienten) ergaben sich Komplikationen am Port/Pumpensystem, die eine operative Revision erforderten. Diese hohen Komplikationsraten, die zum Abbruch der Therapie führten, schmälern unserer Ansicht nach den Nutzen der intraarteriellen Therapie erheblich, da die Anwendungsdauer begrenzt ist und im Vergleich zur intravenösen systemischen Chemotherapie der Aufwand (finanziell und medizintechnisch) wesentlich größer ist. Es stellt sich außerdem die Frage, ob, angesichts einer extrahepatischen Filialisierung bei 29% unserer Patienten während ausschließlicher intrahepatischer Chemotherapie, prophylaktisch gleichzeitig eine intravenöse Chemotherapie angebracht ist.

In der Chirurgischen Klinik im Haus werden momentan 4 Patienten mit weniger ausgeprägtem Befall als bei unseren Patienten betreut, deren Daten* kurz skizziert werden, um die Problematik eines einheitlichen Patientenkollektivs, der Responsebewertung und der Komplikationen der intraarteriellen Therapie nochmals zu verdeutlichen. Die CEA-Werte sind in den Kurven 1 - 4 dargestellt (Abb. 8). Alle 4 Patienten litten während der Therapie an leichter Übelkeit und Magenschmerzen. Kein Patient erhielt früher schon einmal eine andere Chemotherapie.

* mit freundlicher Genehmigung:

Fr.Dr.Fiedler und Hr.Prof.Denecke, Chir.Klinik,
Großhadern, Ludwig-Maximilian-Universität, München

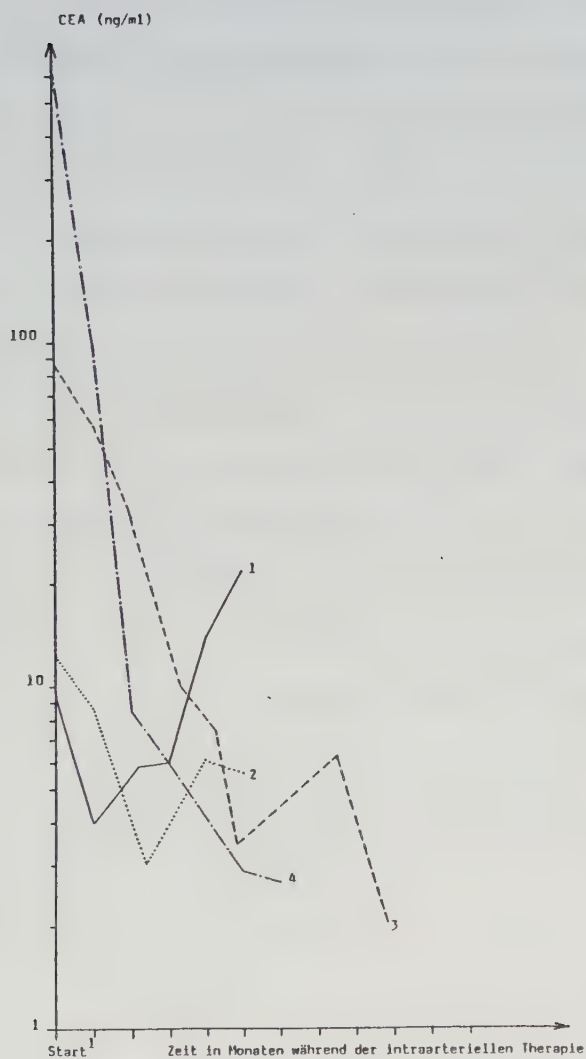


Abbildung 8: CEA-Verlauf bei 4 Patienten während HAI
Einzelheiten siehe Text.

Auch hier mußte die Therapie wegen Arterienverschluß bei 50% (2/4) der Patienten abgebrochen werden. Bei einem Patienten besonders bedauerlich, da die Leberfiliae sehr gut auf die intraarterielle Chemotherapie ansprachen. Nach den CEA-Werten (Abfall $\geq 50\%$) besteht bzw. bestand bei allen 4 Patienten eine PR bzw. sogar CR, bildgebende Verfahren wiesen jedoch nur bei 1 Patienten eine PR aus. Es wird sich erst in Zukunft zeigen, ob bei der intraarteriellen Therapie die Vorteile, die sie nach Angaben vieler Autoren besitzt, die Nachteile, die sich hier andeuteten, überwiegen. Es ist jedoch unumstritten, daß sich die Patienten während der HAI zumeist sehr gut fühlten, zum Teil sogar eine gewisse subjektive Leistungssteigerung und Steigerung der Lebensqualität trotz Tumorerkrankung und deutliche Abnahme vorher bestehender starker Schmerzen angeben. Allein aus diesen Gründen ist diese Form der Therapie berechtigt, bis es bessere Therapieformen gibt.

4.2 SYSTEMISCHE THERAPIE MIT LEUKOVORIN/5-FU

Budd (20) berichtet in einer Arbeit von 1985 über folgende Nebenwirkungen bei 128 Patienten während Therapie mit Leukovorin/5-FU (Therapieprotokoll A und B, Dosierungen siehe Tabelle 9): Mukositis Grad 3 und mehr: 41% für Therapie A bzw. 22% für Therapie B, Knochenmarksdepression Grad 3 und mehr (Leukozyten $< 2000/\mu\text{l}$, Thrombozyten $< 50000/\mu\text{l}$) 2 % für A bzw. 22% für B. 1 Patient verstarb an therapiebedingten Komplikationen bei Therapie A und 2 Patienten bei Therapie B. Die Nebenwirkungen unserer Therapie waren bei weitem nicht so gravierend (siehe Tabelle 9). Kein einziger Patient verstarb auf Grund therapiebedingter Komplikationen. Diese Therapieform wurde im allgemeinen gut vertragen; die Nebenwirkungen waren stets vorübergehender Natur, so daß die Therapie in keinem Fall wegen Toxizität abgebrochen werden mußte. Auch bei dieser Therapieform fühlten sich die Patienten im allgemeinen subjektiv gut und hatten weniger unter den tumorbedingten Schmerzen zu leiden, so daß sich bereits aus diesen Gründen eine Berechtigung dieser Therapieform ableitet. Die Überlebenszeit bei unseren Patienten mit Therapie mit Leukovorin/5-FU deckt sich mit der von Machover (42) berichteten. Die Ansprechrate liegt etwas niedriger als die in der Literatur angegebenen, aber auch hier muß davon ausgegangen werden, daß unterschiedliche Ansprechkriterien bestanden und unsere Patienten mehrfach vorbehandelt waren.

Unserer Meinung nach ist bei der zytostatischen Therapie des weit fortgeschrittenen metastasierten kolorektalen Karzinoms ein Durchbrechen des 'natürlichen Tumorwachstums ("No Change") bereits als Erfolg anzusehen. In historischen Kontrollgruppen ohne Chemotherapiebehandlung betrug die Überlebenszeit nach Metastasierung, je nach Ausmaß des Leberbefalls (7) 5,6 - 7,5 Monate. Unsere Patienten lebten nach Bekanntwerden einer Metastasierung im Durchschnitt noch 19,4 Monate (intraarterielle Therapie) bzw. 27,2 Monate (Therapie mit Leukovorin/5-FU). Ein direkter Vergleich zwischen historischen Kontrollgruppen und behandelten Patienten ist zwar nicht möglich, trotzdem scheint nach den vorliegenden Zahlen ein möglicher Überlebensvorteil für die behandelten Patienten zu bestehen.

Durch die Chemotherapie wurde von den meisten Patienten subjektiv eine Besserung der Lebensqualität, v.a. Abnahme vorher bestehender Schmerzen und dadurch objektiv weniger Schmerzmittelverbrauch angegeben. Dies ist unserer Meinung nach die beste Begründung für eine Chemotherapie, sei es regional oder systemisch.

Die Frage nach der besten Therapie der Lebermetastasen kolorektaler Tumore ist immer noch nicht endgültig geklärt, weder für die Art der Applikationsweise (systemisch oder intraarteriell), noch für die Höhe der Dosierung, noch für

die dabei verwendeten zytostatischen Substanzen (Monotherapie, Kombinationstherapien). Die Kombination von 5-FU mit Leukovorin erscheint eine gewisse Verbesserung der Therapie zu sein, v.a. weil die Nebenwirkungen in der Regel gering sind. Ein Überlebensvorteil durch diese Therapie ist allerdings noch nicht zweifelsfrei gesichert. Diese offenen Fragen müssen in zukünftigen randomisierten und standardisierten Studien noch geklärt werden. Ganz besonderes Augenmerk sollte dabei auf die möglichst exakte Bewertung des Therapieerfolgs nach allgemein verbindlichen Richtlinien gelegt werden. Gerade die Auswertung unserer Patienten weist auf die Notwendigkeit prospektiver Studien mit größeren Fallzahlen hin. Zusätzlich erscheint eine Stratifikation im Bezug auf Prognosekriterien (z.B. Karnofsky und Pettavel) von großer Bedeutung.

In einer retrospektiven Studie wurden 33 Patienten mit metastasierten kolorektalen Tumoren untersucht. 17 Patienten (Gruppe 1) erhielten eine intraarterielle Chemotherapie mit 5-FU +/- Mitomycin, 16 Patienten (Gruppe 2) wurden systemisch mit Leukovorin/5-FU behandelt. Eine partielle Remission (PR) wurde bei 1 Patienten der Gruppe 1 (6%) und 2 Patienten der Gruppe 2 (13%) beobachtet. In 11 Fällen in der Gruppe 1 (65%) und 9 Fällen in der Gruppe 2 (56%) konnte ein "No Change" (NC) erreicht werden. Die mediane Responsedauer der Gruppe 1 betrug 3,1 Monate, der Gruppe 2 4,2 Monate. Die Dauer des Ansprechens war unabhängig von der Anzahl früherer Chemotherapien. Die mediane Überlebenszeit ab Therapiebeginn betrug für die Gruppe 1 10 Monate, für die Gruppe 2 7,8 Monate. Weder die Responsedauer, noch die Überlebenszeiten waren für diese 2 Gruppen signifikant unterschiedlich.

Die systemischen Nebenwirkungen waren bei beiden Therapieprotokollen gering. Dagegen schmäleren lokale Komplikationen der intraarteriellen Therapie die Vorteile dieser Therapieart: Bei 35,3% mußte die Therapie wegen arterieller Thrombose abgebrochen werden, bei 17,6% war wegen lokaler Komplikationen im Bereich der Pumpe bzw. der Pumpentasche eine operative Revision notwendig. Unter der regiona-

len Therapie entwickelten sich bereits bei 29% der Patienten extrahepatisch Metastasen.

Hauptsächliches Anliegen dieser Arbeit ist, eine Basis für künftige prospektive, randomisierte Studien über die Chemotherapie kolorektaler Karzinome zu schaffen und gleichzeitig eine Bestandaufnahme bisheriger Erfahrungen mit diesen 2 Therapieprotokollen an der III.Med.Klink, Großhadern, Universität München, zu geben.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) Aigner K.R., Walther H., Link K.H., Muhrer K.H., Filler R.D., Schwemmle K., Seuffer R., Schoch P., Petreje C., Tonn J.C., Müller H.:(1983)
Die intraarterielle Zytostatikainfusion bei Lebertumoren
Med.Klin.78: 774-778
- 2) Aigner K.R., Walther H., Tonn J.C., Link K.H., Schoch P., Schwemmle K.:(1984)
Die isolierte Leberperfusion bei fortgeschrittener Metastasen kolorektaler Karzinome
Onkologie 7: 13-21
- 3) Aigner K.R., Link K.H., Stemmler S., Wathona M.:(1985)
Regionale Chemotherapie der Leber. Isolierte Perfusion, intraarterielle Infusion und Resektion
Beitr.Onkologie 21: 84-107
- 4) Ansfield F., Klotz J., Nealon T., Ramirez G., Minton J., Hill G., Wilson W., Davis H.:(1977)
A Phase III Study Comparing the Clinical Utility of Four Regimens of 5-Fluorouracil. A Preliminary Report.
Cancer 39: 34-40
- 5) Ansfield F.J., Ramirez G., Davis H.L., Wirtanen G.W., Johnson R.O., Bryan G.T., Manalo F.B., Borden E.C., Davis T.E., Esmaili M.:(1975)
Further Clinical Studies with Intrahepatic Arterial Infusion with 5-Fluorouracil
Cancer 36: 2413-2417
- 6) Arbeitsgemeinschaft für regionale Tumorthherapie - ART e.V.
(Fassung vom 31.01.1987):
Kooperative Studie zur Behandlung inoperabler und isolierter Lebermetastasen kolorektaler Karzinome. Randomisierte Studie: regionale intrahepatische Therapie versus systemische Therapie mit Folinsäure/5-Fluorouracil
- 7) Baden H., Anderson B. (1975):
Survival of Patients with Untreated Liver Metastases from Colorectal Cancer
Scand.J.Gastroenterol. 10: 221
- 8) Balch C.M., Urist M.M. (1984):
Intraarterielle Chemotherapie mit einer implantierbaren Infusionspumpe bei Lebermetastasen kolorektaler Tumoren und Hepatomen
Chirurg 55: 485-493)

- 9) Balch C.M., Urist M.M. (1983):
Vollständig implantierbare Infusionspumpe: Eine neue Behandlungsmöglichkeit für ausgewählte Patienten mit Lebertumoren
DMW, 108.Jg.: 1008-1013
- 10) Becker N., Frentzel-Beyme R., Wagner G. (1984):
Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland
Springer-Verlag Berlin/Heidelberg
- 11) Bengmark S., Hafström L. (1978):
The Natural Course for Liver Malignancy
Prog.Clin.Cancer 7: 197
- 12) Bengmark S., Hafström L. (1969):
The Natural History of Primary and Secondary Malignant Tumors of the Liver
I. The Prognosis for Patients with Hepatic Metastases
from Colonic and Rectal Carcinoma Verified by Laparotomy
Cancer 23: 198
- 13) Bengmark S., Hafström L., Jeppson B., Jönsson P.-E., Ryden S., Sundqvist K.: (1982)
Metastatic Disease in the Liver from Colorectal Cancer:
An Appraisal of Liver Surgery
World J. Surg. 6: 61-65
- 14) Bengtsson G., Carlsson G., Hafström L., Jönsson P.: (1981)
Natural History of Patients with Untreated Liver Metastases from Colorectal Cancer
Am. J. Surg. 141: 586-589
- 15) Bertino J.R., Sawicki W.L., Lindquist C.A., Gupta V.S.: (1977)
Schedule-Dependent Antitumor Effects of Methotrexate and 5-Fluorouracil
Cancer Res. 37: 327-328
- 16) Blum U., Ungeheuer E., Cappel J., Probst M.: (1984)
Das kolorektale Karzinom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge
Dtsch.Ärzteblatt 81: 1282-1288
- 17) Brown C.E., Warren S. (1938):
Viszeral Metastasis from Rectal Carcinoma
Surg.Gynecol.Obstet. 66: 611-621
- 18) Bruckner H.W., Cohen C.J., Kabakow B., Wallach R., Deppe G., Radner L., Bhardwaj S., Goldberg J.D., Reisman A., Holland J.F.: (1981)
Ovarian Cancer: Secondary Cisplatin - Regiments and Prognostic Factors
ASCO-Abstracts C-532, S.469

- 19) Brückner R., Rothmund M., Hinterberger R. (1984):
Lokale Infusionstherapie bei Lebermetastasen kolorektaler
Karzinome
DMW 109 (1984): 523-526
- 20) Budd G.T., Bukowski R., Fleming T., Mc Cracken P.: (1985)
SWOG: A Randomized Comparison of 2 Dose-Schedules of
5-Fluorouracil (5 FU) and Folinic Acid (FA) for the
Treatment of Metastatic Colorectal Cancer
Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.4: 318 (abstr.)
- 21) Budd G.T., Schreiber M.J., Steiger E., Bukowski R.M., Weick J.K.:
Phase I Trial of Intraperitoneal Chemotherapy with (1986)
5-Fluorouracil and Citrovorum Factor
Invest.New Drugs 4: 155-158
eds.: Martinus Nijhoff Publishers, Boston
- 22) Chabner B., Myers C.E. (1985):
Clinical Pharmacology of Cancer Chemotherapy.
in: De Vita Jr. V.T., Hellman S., Rosenberg S.A. (eds):
Cancer. Principles and Practice of Oncology. 2nd ed.
287-328, Philadelphia Toronto 1985
- 23) Cohen A.M., Schaeffer N., Higgins J. (1986):
Treatment of Metastatic Colorectal Cancer with Hepatic
Artery Combination Chemotherapy
Cancer 57: 1115-1117
- 24) Cunningham J., Bukowski R., Budd T. (1983):
Folinic Acid (FA) Combined with 5-Fluorouracil (5-FU):
Phase I-II Clinical Trial (Meeting Abstract)
Proc.Am.Soc.Clin.Oncol. 2 (1983) C-167
- 25) Ensminger W.D., Gyves J.W.:4 (1983):
Clinical Pharmacology of Hepatic Arterial Chemotherapy
Sem.Oncol. 10: 176-182
- 26) Evans R.M., Hakala M.T. (1980):
Role of Recovery of Thymidylate Synthetase (TS) in Site of
Action of 5-Fluorouracil (FU) and Its Modulation with
Normal Metabolites (Meeting Abstract)
Proc.Am.Assoc.Cancer Res. 21: 19
- 27) Evans R.M., Laskin J.D., Hakala M.T. (1981):
Effect of Excess Folates and Deoxyinosine on the Activity
and Site of Action of 5-Fluorouracil
Cancer Res. 41: 3288-3295
- 28) Falkson G., Falkson H.C. (1981):
Fluorouracil, Imidazole Carboxamide Dimethyl Triazeno,
Vincristine, and bis- Chloroethyl Nitrosourea (FIVB)
in Colon Cancer
Cancer Chemother.Pharmacol. 6: 31-34

- 29) Foster J.H., Berman M.M. (1977):
Solid Liver Tumors.
In Ebert, P.A. (Ed.): Major Problems in Clinical Surgery
Vol.22: 209
(Saunders: Philadelphia 1977)
- 30) Herrmann R., Spehn J., Beyer J.H., v. Franque U., Schmieder A.,
Holzmann K., Abel U.: (1984)
Sequential Methotrexate and 5-Fluorouracil: Improved
Response Rate in Metastatic Colorectal Cancer
J.Clin.Oncol. 2: 591-594
- 31) Hohn D.C., Rayner A.A., Econonou J.S., Ignoffo R.J., Lewis B.J.,
Stagg R.J.: (1986)
Toxicities and Complications of Implanted Pump Hepatic
Arterial and Intravenous Floxuridine Infusion
Cancer 57: 465-470
- 32) Hottenrott C., Lorenz M., Kirkowa-Reimann M. (1985):
Lebermetastasen: Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten
Dtsch.Ärzteblatt 82: 2539-2546
- 33) Hottenrott C., Lorenz M.: (1987)
Stellenwert der regionalen Chemotherapie der Leber
Z. Gastroenterologie 25: 364-373
- 34) Huberman M.S. (1983):
Comparison of Systemic Chemotherapy with Hepatic Arterial
Infusion in Metastatic Colorectal Carcinoma
Sem.Oncol.Vol 10 (2): 238-248
- 35) Jaffe B.M., Donegan W.L., Watson F., Spratt J.S.: (1968)
Factors Influencing Survival in Patients with Untreated
Hepatic Metastases
Surg.Gynecol.Obstet. 127: 1-11
- 36) Kemeny M.M., Goldberg D., Beatty J.D., Blayney D., Browning S.,
Doroshov J., Ganteaume L., Hill R.L., Kokal W.A.,
Riihimaki D.U., Terz J.J.: (1986)
Results of a Prospective Randomized Trial of Continuous
Regional Chemotherapy and Hepatic Resection as Treatment
of Hepatic Metastases from Colorectal Primaries
Cancer 57: 492-498
- 37) Kemeny N., Daly J., Reichman B., Geller N., Botet J., Oderman
P.: (1987)
A Randomized Study of Intrahepatic Versus Systemic
Infusion of Fluorodesoxyuridine in Patients with Liver
Metastases from Colorectal Carcinoma
Submitted for Publication, 1987

- 38) Link K.H., Aigner K.R., Kühn W., Schwemmle K., Kern D.H.: (1986)
Prospective Correlative Chemosensitivity Testing in High-Dose Intraarterial Chemotherapy for Liver Metastases
Cancer Res. 46: 4837-4840
- 39) Lockich J., Ensminger W. (1983):
Ambulatory Pump Infusion Devices for Hepatic Artery Infusion
Sem.Oncol. 10: 183-190
- 40) Löffler T.M., Weber F.W., Hausamen T.U. (1986):
Chemotherapie des metastasierten colorektalen Carcinoms mit Folinsäure und 5-Fluorouracil. Ergebnisse systemischer und intra-arterieller Therapie
Klin.Wschr. 64 Jg. H.Suppl. 5, S.182
- 41) Machover D., Goldschmidt E., Chollet P., Metzger G.,Cittoun J., Marquet J., Vandenbulcke J.M., Misset J.L.,Schwarzenberg L., Fourtillan J.B., Gaget H., Mathe G.: (1986)
Treatment of Advanced Colorectal and Gastric Adenocarcinomas with 5-Fluorouracil and High-Dose Folinic Acid
J.Clin.Oncol. 4: 685-696
- 42) Machover D., Schwarzenberg L., Goldschmidt E. (1982):
Treatment of Advanced Colorectal and Gastric Adenocarcinomas with 5-FU Combined with High-Dose Folinic Acid: A Pilot Study
Cancer Treat.Rep. 66: 1803-1807
- 43) Madajewicz S., Petrelli N., Rustum Y.M., Campbell J., Herrera L., Mittelman A., Perry A., Creaven P.J.: (1984)
Phase I-II Trial of High-Dose Calcium Leucovorin and 5-Fluorouracil in Advanced Colorectal Cancer
Cancer Res. 44: 4667-4669
- 44) Misset J.L., Timus M., Vandenbulcke J.M., Zittoun J., Mathe G.:
Treatment of Advanced Colorectal (CRC) and Gastric Adenocarcinomas (GC) with 5-FU and High-Dose Folinic Acid (FA) (Meeting Abstract)
3rd European Conference on Clinical Oncology and Cancer Nursing, June 16-20, 1985, Stockholm, Nr.412
Service des Maladies Sanguines et Tumorales, Hopital Paul-Brousse, F-94804 Villejuif, France, (1985)
- 45) Niederhuber J.E., Ensminger W.D., Gyves J., Thrall J., Walker S., Cozzi E.: (1984)
Regional Chemotherapy of Colorectal Cancer Metastatic to the Liver
Cancer 53: 1336

- 46) Oberfield R.A. (1983):
Intraarterial Hepatic Infusion Chemotherapy of Metastatic Liver Cancer
Sem.Oncol. 10: 206-214
- 47) Patt Y.Z., Boddie Jr.A.W., Chamsangavej C., Ajani J.A., Wallace S., Soski A., Claghorn L., Mavligit G.M.: (1986)
Hepatic Arterial Infusion with Floxuridine and Cisplatin: Overriding Importance of Antitumor Effects Versus Degree of Tumor Burden as Determinants of Survival among Patients with Colorectal Cancer
J.Clin.Oncol.4: 1356-1364
- 48) Pettavel J. (1983):
Arterial Infusion Chemotherapy for Hepatic Metastases in Schwemmle, Aigner (eds.): Recent Results in Cancer Research, Vol 86
Vascular Perfusion in Cancer Therapy
(Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York)
- 49) Pettavel J., Morgenthaler F. (1978):
Protracted Arterial Chemotherapy of Liver Tumors: An Experience of 107 Cases over a 12-Year Period
Prog.Clin.Cancer 7: 217-233
- 50) Possinger K., Schalhorn A., Zellmann K., Wilmanns W.: (1984)
Sequential Methotrexate (MTX)/5-Fluorouracil (5-FU)-Therapy with Low-Dose Leucovorin Rescue of Patients with Pretreated Colorectal Tumors
Advances in the Chemotherapy of Gastrointestinal Cancer: 273-277, Perimed-Verlag, ed.: H.O.Klein
- 51) Price F. (1984):
The Failure of 5-Fluorouracil with High-Dose Folinic Acid to Induce Meaningful Response in Patients with Advanced Colon Cancer and High Performance Status
Proc.Am.Soc.Clin.Oncol. 5: 361 (abstr.)
- 52) Reed M.L., Vaitkevicius V.K., Al-Sarraf M., Vaughan C.B., Singhako-Winta A., Sexon-Porte M., Izbicki R., Baker L., Straatsma G.W.: (1981)
The Practicability of Chronic Hepatic Artery Infusion Therapy of Primary and Metastatic Hepatic Malignancies: 10-Year Results of 124 Patients in a Prospective Protocol
Cancer 47: 402-409
- 53) Schalhorn A., Denecke H., Peyerl G., Kühl M., Wilmanns W.: (1986)
Pharmakologische und pharmakokinetische Gesichtspunkte der regionalen Chemotherapie mit fluorierten Pyrimidinen in: Schölmerich P., Kleinsorge H., Hersg.:
Apparative Technik und Pharmakotherapie, S.107-116
Fischer-Verlag

- 54) Schalhorn A.: (1986)
Antimetabolite. In: Huhn D. Hrsg., Zytostatikatherapie
maligner Erkrankungen: S.6-17 G. Fischer Verlag, Stuttgart
- 55) Schalhorn A., Peyerl G., Heinlein W., Wilmanns W., Stupp-Poutot
G.: (1987)
Hepatic Artery Infusion with 5-Fluorouracil:
Dependence of the Systemic 5-Fluorouracil Levels on the
Infusion Rate.
Blut 55: 228
- 56) Schlag P., Hohenberger P. (1986):
Therapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome
MMW 128 (16): 301-304
- 57) Scholnik A., Axelson J., Balcueva E., Smiley S., Borst J.,
Beebe W., Dimitrov N.: (1984)
A Phase II Study of the Effectiveness of High Dose Folinic
Acid and 5-Fluorouracil in the Treatment of Advanced Colon
Carcinoma.
Studienprotokoll der Michigan State University, East Lansing,
Michigan
- 58) Smith F.P., Goldberg R.M. (1984):
Colorectal and Pancreatic Carcinoma
in: Cancer Chemotherapy Annual 6: 330-338
H.M.Pineoto, B.A.Chabner (eds.)
- 59) Sugarbaker P.H., Gianola F.J., Speyer J.L., Wesley R., Barofsky
I., Myers C.E.: (1985)
Prospective Randomized Trial of Intravenous versus
Intraperitoneal 5-FU in Patients with Advanced Primary
Colon or Rectal Cancer
Sem.Oncol. 12: 101-111
- 60) Sugarbaker P.H., Gunderson L.L., Wittes R.E. (1985):
Colorectal Cancer
in: V.T.De Vita Jr., S.Hellman, S.A.Rosenberg (eds.):
Cancer. Principles and Practice of Oncology
pp 795-885, 2nd Edition 1985
- 61) Sullivan R.D. (1976):
Systemic and Arterial Infusion Chemotherapy for
Metastatic Liver Cancer
Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys. 1: 973-976
- 62) Van de Velde, Sugarbaker P.H. (eds.) (1984):
Liver Metastasis.Basic Aspects, detection and Management
pp 292-312, M.Nijhoff, The Hague-Boston

- 63) Wagner J.S., Adson M.A., Van Heerden J.A., Adson M.H., Ilstrup D.M.: (1984)
The Natural History of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer
Ann.Surg.Vol 199 (5): 502-508
- 64) Wallace S., Charnsangavei C., Carrasco C.H., Bechtel W.: (1984)
Infusion - Embolization
Cancer 54- 2751-2765
- 65) WHO (1979):
Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment
Genf, World Health Organisation
- 66) Wirsching R., Demmel N., Denecke H.: (1986)
Das weit fortgeschrittene oder metastasierte Kolonkarzinom -
Indikation zur Tumorumgehung oder palliative Resektion
Acta chir.Austriatica, Heft 3: 169 (abstr.) 1986

Literatur zur Statistik:

- 1) Berchthold W. (1981):
Berechnen und Vergleichen von Überlebenskurven
in: Internationale Biometrische Gesellschaft
Region Österreich/Schweiz
Biometrisches Seminar, Bad Ischl
- 2) Dixon W.J. (ed) (1985):
BMDP Statistical Software
University of California Press
Berkely, L.A., London
- 3) Sachs Lothar (1983):
Angewandte Statistik. Anwendung Statistischer Methoden
6. Auflage
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo

D a n k s a g u n g

Herrn Prof. Dr. med. A. Schalhorn danke ich für die Überlassung des Themas, für seine immerwährende Geduld und für das große Verständnis bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Bei Herrn Dr. H. Exner bedanke ich mich für die wertvollen Hinweise bei der statistischen Auswertung.

Den Ärzten der III. Med. Klinik, allen voran Herrn Dr. Ledderose und Frau Dr. Twardzik sei für die tatkräftige Unterstützung bei der Aktensuche sehr herzlich gedankt.

Zuletzt gilt mein ganz besonderer Dank meiner Schwester, die die nicht immer einfache Reinschrift meiner Arbeit übernommen hat.

L e b e n s l a u f

- 26.09.60 geboren in Burghausen, Lk Altötting
 Meine Eltern sind Hanns Lerner, Realschul-
 konrektor (gestorben am 22.09.79), und Gertrud
 Lerner, Studienrätin a.D.
- 1966 - 1970 Heinrich - Braun - Volksschule Trostberg
- 1970 - 1979 Neusprachliches Gymnasium Trostberg
- 1980 - 1986 Medizinstudium an der Ludwig - Maximilian - Uni -
 versität in München
- 23.03.82 Ärztliche Vorprüfung
- 07.09.83 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 12.09.85 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 08.09.86 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 08.12.86 Approbation
- seit 13.07.87 Assistenzärztin im Blutspendedienst des BRK

